Das destruktive Wachstum des Krebses im Knorpel.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt

von

Ernst Eibach.

Promoviert am 24. Juni 1912.

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

DEC 16 1912
UNIVERSITY OF TORONTO

BONN 1911

Buch- und Kunstdruckerei Heinrich Ludwig.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen
Fakultät der Universität Bonn.

Berichterstatter:

Geh. Med.-Rat Professor Dr. Ribbert.

Meinen Eltern.

So sehr reichhaltig die Krebsliteratur ist, soweit es die Theorien der Ätologie, der Genese und des primären Wachstums des Carcinoms betrifft, so wenig sind bis jetzt auf der anderen Seite die Beziehungen seines Wachstums zu ihm fremdem Gewebe Gegenstand eines spezielleren Studiums geworden. Wohl ist bei allen krebsigen Erkrankungen der Organe die Tatsache notiert worden, der Krebs habe das betreffende Organ, in dem er gewachsen ist, mehr oder weniger weitgehend zerstört, doch nie hat man Veranlassung genommen, auf die Art und Weise einzugehen, wie der Krebs es fertig gebracht hat, jene oft außerordentlichen Zerstörungen im Bereiche seines vordringenden Wachstums zu vollbringen. Es lag diese keineswegs uninteressante und unwichtige Frage allerdings nicht in dem unmittelbaren Interesse der betreffenden Forscher. Ihnen kam es vielmehr darauf an, an der Hand ihrer Präparate etwa die Genese des betreffenden Carcinoms zu ergründen und unterzogen daher natürlich nur die ersten Anfänge des beginnenden Krebswachstums einer genaueren Untersuchung, und nur in einer Zeit, da man noch ganz in den Fußtapfen Virchow's betreffend der Bindegewebstheorie der Krebsgenese wandelte, beschrieb man auch die Peripherie des wachsenden Krebses genauer und hatte natürlich hier reichliche Gelegenheit auf das Verhalten der vordrängenden Carcinomzapfen zu dem anstoßenden fremden Gewebe näher einzugehen. Mit Ausnahme dieser Forscher, die hier

demnach besonders die Randpartien des Krebses einer intensiveren Untersuchung unterzogen, boten jene Stellen, an denen das Carcinom seinen destruktiven Charakter zeigte, nur als Nebenbefunde k e i n besonderes Interesse für eine genauere mikroskopische Untersuchung.

Nur bei dem osteoplastischen Carcinom haben viele Forscher genaue Studien über den Knochenabbau durch die Carcinose gemacht. Ich werde später noch Gelegenheit haben, mich mit den Ergebnissen dieser Untersuchungen zu befassen, um mit diesen die von mir gewonnenen Resultate in Parallele zu setzen.

Es wird zunächst einmal zweckmäßig sein, in kurzen Zügen die Ansichten über das lokale Wachstum des Krebses in historischer Folge darzustellen, um so einen kleinen Einblick in die Vorstellungen zu erhalten, die sich in früheren Zeiten die Forscher von dem Verhalten des Krebses zu fremdem Gewebe machten.

Zur Zeit der Blastemtheorie, da man sowohl bezüglich der Ätiologie als auch der Genese des Krebses vollkommen im Dunkeln tappte, und als auch eine Klärung des Problems der Metastasie noch keineswegs erreicht war, versuchte man nichtsdestoweniger eifrig sich mit dem Wachstum des Krebses an Ort und Stelle und der Art seiner Ausdehnung auf die Nachbarschaft bekannt zu machen. In der vormikroskopischen Zeit nahm man einfach an, daß der Krebs, der sich nur in reichlich ernährten Organen ansiedele, hier als ein dem Organismus fremder Parasit nicht zufrieden mit der Gastfreundschaft auch die ihn ernährenden Organe auffräße [1]). Von der Art und Weise, wie das geschähe, konnte man sich natürlich in keiner ver-

1) G o d e l l e, Revue méd. Mai—Juni 1836 citiert nach Wolff „Die Lehre von der Krebskrankheit" 7. S. 173.

nünftigen Weise eine Vorstellung machen. Ganz im Sinne der Blastemtheorie deutete Vogel[1]) das Wachstum des Krebses, wenn er annahm, daß er aus einem mit dem Blutplasma ganz übereinstimmenden Cytoblastem hervorgehe. „Dieses Cytoblastem des Krebses kommt aus dem Blute, aus dem es in Form einer lokalen Hyperaemie durch mechanische äußere Reizung (Schlag, Druck etc.) austritt". Wenn eine solche äußere Ursache fehle, so könne der Krebs auch aus der veränderten oder nicht veränderten Ernährungsflüssigkeit durch lokale Einflüsse entstehen. Die weitere Entwicklung des Krebses besteht nach Vogel nun darin, daß das Cytoblastem sich zunächst organisiert und in Zellen und Fasergebilde übergeht. Aber nicht zum kleinsten Teil besteht sie auch aus einer Metamorphose der Gewebe, zwischen welchen er sich entwickelt. Die Vergrößerung der Krebsgeschwulst erfolge ohne Zweifel dadurch, daß die Zellengebilde des Krebses und wohl auch die Fasern desselben die in ihrer Nähe befindliche Ernährungsflüssigkeit „nach dem Gesetz der analogen Bildung veranlassen, zu Gebilden anzuschießen, die ihnen ähnlich sind". Die Vermehrung der Krebszellen werde noch besonders durch Teilung ihrer selbst begünstigt. Nur das Bindegewebe wurde als Verbreitungsweg angesehen. Knorpel, Knochen, Epidermis und besonders Arterien und Nerven sollten dem Krebse viel zu großen Widerstand leisten können, als daß man hier an ein Vordringen des Carcinoms hätte denken können. Lebert[2]) spricht gelegentlich seiner Auslassungen über die Ausbreitungsweise des Krebses, daß diese durch Erosion kleinerer Venen stattfinden könne, geht aber nicht näher auf

1) Vogel, Pathol. Anat. Bd. I. 1845. S. 265.
2) citiert nach Wolff l. c. S. 174.

den Modus der Erosion ein. Förster[1]) dagegen glaubt nur an ein Auseinanderdrängen des Fasergewebes durch die Krebszellen. Das Wachstum des Krebses geht nach diesem Autor in doppelter Weise vor sich: „entweder grenzt sich der Krebsknoten bald gegen die Umgebung ab, bekommt eine Bindegewebshülle und wächst nun durch Vermehrung aller seiner Elemente im Innern, drängt die umliegenden Teile auseinander, drückt sie platt, atrophiert sie usw., oder die umgebenden Teile entarten Schicht für Schicht ganz ebenso wie die Gewebe im ersten Anfang der Bildung des Carcinoms" d. h. also: das normale Gewebe, besonders das Bindegewebe und seine Gefäße bilden entweder an und für sich das Krebsgerüst oder aus gleichzeitig mit Kernen und Zellen des Saftes (= Blastem) gebildeten Zellen. Für die Entwicklung des Epithelialkrebses führt Förster an, daß die normalen Gewebe, in denen sich der Krebs entwickelt, sich nicht an der Bildung der Kerne und Zellen, die nach seiner Auffassung als erste Anlage zwischen den Fasern des subcutanen Zellgewebes auftreten, beteiligen. Die normalen Gewebe werden vielmehr durch das Heranwachsen des Krebses allmählich zum Schwund gebracht.

In der Zeit, da Virchows Bindegewebstheorie herrschte, war es ein Leichtes, das Wachstum des Krebses und seine zerstörende Wirkung auf die ihm entgegenstehenden Gewebe zu erklären, und es ist eigentümlich, wie viele tüchtige Forscher ihre mikroskopischen Befunde auf diese Bindegewebstheorie zuschnitten. Man wird es jetzt kaum noch begreifen können, wie diese Gelehrten dazu kamen, die gewagtesten Behauptungen aufzustellen, ja dieselben

1) Förster, nach d. Referat Wagners in Schmidt's Jahrbücher der in- u. ausländischen ges. Medizin 1854. Bd. 82. Nr. 4.

durch Bilder zu beweisen, ohne auch nur ein wenig Kritik an ihrer eigenen Arbeit zu üben. Es nimmt sich, wenn man die einschlägige Literatur durchsieht, fast aus, als ob es ein reines Variieren der Virchowschen Gedankengänge sei, die sie in der Freude über Virchows Entdeckung zu ganz extravaganten Spekulationen verleiteten. Und trotz Thierschs Veröffentlichungen, der im Gegensatz zu Virchow in dem zweiten Teil seines Epoche machenden Werkes[1]) die epitheliale Herkunft des Epithelkrebses nachwies, hat es nicht an Forschern gefehlt, die den Krebs aus allen möglichen anderen Organelementen sich entwickeln ließen.

So haben F. Popper[2]), O. Weber[3]) und Klebs[4]) z. T. vor, aber auch nach Thierschs Veröffentlichung an der Metaplasie der Sarcolemmkerne in Carcinomzellen festgehalten und ihre Auffassung mit Bildern bewiesen. Klebs redet dabei von einer „karzinösen Infektion, bei welcher die Muskelkerne sich an der Zellneubildung beteiligen". Volkmann[5]) läßt entsprechend der Virchow'schen Bindegewebstheorie die Krebszellen aus dem interstitiellen Bindegewebe zwischen den Muskelfasern entstehen, und O. Weber[6]) stellt sogar die Umwandlung der Knorpelzellen eines Enchondroms in Krebsepithelien als gesichert hin. Virchow[7]) selbst war sehr für die Krebsgenese aus Lymphendothelien eingetreten, und nach ihm desgleichen

1) Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. Leipz. 1865.
2) Wiener Zeitschr. 1865. XXII. S. 57.
3) Virch. Arch. Bd. 29. S. 183 und Virch. Arch. Bd. 39. S. 254.
4) Klebs, Allgem. Pathol. Jena 1889. S. 773.
5) Volkmann, Virch. Arch. Bd. 50. S. 543.
6) Otto Weber, Virch. Arch. Bd. 35. S. 522.
7) Virchow, Virch. Arch. Bd. 1. S. 94.

v. Recklinghausen[1]) und Pagenstecher[2]) und vor allem Köster[3]). Letzterer wendet sich besonders gegen Thiersch und Waldeyer und schließt aus den Erfolgen seiner Silberbehandlung absolut sicher, daß die Krebszapfen aus Lymphgefäßen hervorgehen. Denn

1. die jüngeren Krebsstränge und ihre Epithelien verhalten sich in derselben Weise zu Silber, wie die Lymphgefäße,
2. in ihrer Verbreitung, Anordnung und Verbindung untereinander und in ihrem Verhalten zu den Blutgefäßen und den Papillen der Haut entsprechen sie ganz den Lymphgefäßen,
3. sie werden nicht mehr von normalem Lymphgefäßepithel überzogen, aber:
4. die Epithelien der Krebsstränge, die größer und zackiger werden, gehen in normale Lymphgefäßendothelien über.

Daß auch aus Blutgefäßendothelien und den glatten Muskelkernen der Rings- und Längsmuskulatur der Media und den Adventitiazellen Carcinomzellen hervorgehen könnten, verfocht besonders Gussenbauer[4]), und er beruft sich dabei auf Virchow der auch betont habe (Virch.-Arch., Bd. 14, S. 51), daß die mit einer Teilung der Kerne beginnende Tätigkeit nicht bloß an den Bindesubstanzen sondern auch an Nerven und Muskelfasern, an den Epithelien der Blutgefäße und an den Capillaren zu beobachten sei. Gussenbauer verneint hierbei ausdrücklich den Transport auf dem Blutwege. Vor ihm hatten außer Virchow

1) v. Recklinghausen, Arch. f. Ophthalm. Bd. 10. Abt. II. S. 71.

2) Pagenstecher, Virch. Arch. Bd. 45. S. 490.

3) Köster, Virch. Arch. Bd. 40. S. 468.
— „Die Entwickl. d. Carc. u. Sark." I. Würzb. 1869.

4) Gussenbauer, Arch. f. klin. Chir. v. Langenbeck Bd. 14. 3. Heft S. 561 ff.

auch Arndt[1]) und O. Weber[2]) gleiche Schlüsse aus den durch Krebsmasse thrombosierten Blutgefäßen gezogen. Viel früher hatte Virchow schon das Auswachsen von Blutgefäßendothelien zu Krebszellen beschrieben und es mit Abbildungen belegt[3]). — Auch die Knochenzellen sollten nicht unbeteiligt an der Krebsgenese und am Krebswachstum bleiben; für eine solche Entstehungsmöglichkeit trat u. a. Ziegler[4]) ein. Ebenso sollten sich nach Neumann[5]) die epidermoidalen Zellnester aus den Bindegewebskörperchen des Perineuriums und des Neurilemmas entwickeln können.

Alle diese Forscher erklärten demnach die Entstehung und das Wachstum des Krebses entsprechend der Bindegewebstheorie Virchows. Es sollten also Sarcolemmzellen, Knorpelzellen, Lymphgefäß- und Blutgefäßendothelien, Media- und Adventitiazellen, die Knochen- und Neurilemmzellen, also nicht etwa nur die eigentlichen Bindegewebselemente, sondern auch die hoch differenzierten bindegewebigen Teile der Organe, also sozusagen alle Stützelemente auf metaplastischem Wege sich in Krebszellen umwandeln können, und die Vertreter dieser Theorien glaubten den histogenetischen Nachweis der Krebszellen aus diesen Elementen geführt zu haben, wodurch sie vor allem die Metastasenbildung erklären wollten. Und Virchow blieb bis zum Jahre 1891 fest auf seinem Standpunkte stehen[6]).

---

1) Rud. Arndt, Virch. Arch. Bd. 51. S. 495. Ein Cancroid d. Pia mater.

2) Otto Weber, Virch. Arch. Bd. 29. S. 176.

3) Virchow, Archiv Bd. 2. S. 596. Taf. I. Fig. 9.

4) Ziegler, Über Prolif., Metapl. u. Resorpt. d. Knochengew. Virch. Arch. Bd. 73. S. 355 ff.

5) Neumann, Sec. Cancroidinfiltr. d. N. mental. b. einem Fall von Lippencancroid. Virch. Arch. Bd. 24. S. 201.

6) Berliner klin. Wochenschr. 1891. Nr. 50.

Bei den Befunden, die Ziegler[1]) bei seinem Studium über die Resorption des Knochengewebes erhoben hat, möchte ich einen Augenblick verweilen, da ich weiter unten noch auf die Verhältnisse der Knochencarcinose, wie sie in späterer Zeit dargestellt wurde, zu sprechen kommen muß, dort aber nicht mehr auf die Anschauungen dieser metaplastischen Denkperiode zurückkommen möchte, also nach diesem Gesichtspunkte mehr der Vollständigkeit halber, im übrigen aber, um an der Hand dieser Arbeit einen Einblick in die Art und Weise der Vorstellungen zu geben, die man sich damals von der Metaplasie machte.

Verfasser hat unter den untersuchten sekundären Knochencarcinomen drei gefunden, „bei welchen exquisite Metaplasie des Knochens in Bindegewebe zu konstatieren war". Die Knochensubstanz soll hierbei „direkt in ziemlich grobfaseriges Bindegewebe" zerfallen, während die Zellen sich erhalten und zu Bindegewebszellen werden. In zweien von den Fällen fehlte dabei jede Wucherung; „in einem dagegen macht sich eine ziemlich starke Zellvermehrung bemerkbar". Diese Bindegewebswucherung soll in diesem Fall, in dem es sich um einen sekundären Sternalkrebs handelt, so stark sein, daß die Krebsnester durch sie stellenweise sehr in den Hintergrund treten. Außer dieser „fibrösen Metaplasie" des Knochens finden sich aber auch noch Resorptions- und Appositionsvorgänge. Verfasser erkennt in ihnen nur den physiologischen Wachstumsprozessen vollkommen gleiche Erscheinungen. Er ventiliert dann die Frage, woher die Riesenzellen kommen, die er in den Lakunen des arrodierten Knochens findet und kommt aber nur zu dem negativen Resultat, daß sie aus den Knochenzellen nicht stammen könnten, da man keinerlei

1) l. c. s.

„progressive Veränderungen“ an ihnen bemerken könne. Eine definitive Beantwortung der Frage, woher die Osteoklasten kommen, glaubt Ziegler bei der großen Schwierigkeit der Frage nicht geben zu können. Er glaubt zunächst, daß sie überhaupt an und für sich genetisch voneinander verschieden seien, was sich aus den Widersprüchen der verschiedenen Beobachter ergebe, dann aber ist er der Meinung, daß sie mit der lacunären Resorption unter pathologischen Verhältnissen keineswegs so eng verbunden seien, was ihr und der Riesenzellen Fehlen in den durch Resorption gebildeten Knochenlakunen hinlänglich zeige. Er läßt sie, die Riesenzellen und die Osteoklasten, aus gewucherten Knochenzellen, aus Granulationszellen und aus Krebsepithelien entstehen. Neben der typischen auch unter pathologischen Verhältnissen einsetzenden Knochenresorption weist Ziegler keineswegs metaplastische Vorgänge zurück, bei denen die Knochenzellen in bindegewebig-sarkomatöses und knorpeliges Gewebe metaplasieren. Auch eine Kombination von Resorptionsvorgängen mit metaplastischen Wucherungsprozessen, wie er sie bei einem Sarkom des Schenkelhalses gefunden hat, verteidigt er. Für die Ursache der Resorption zieht Ziegler Analogien, wie z. B. den Ersatz der Milchzähne, den Resorptionsprozeß, der das Hirschgeweih vom Mutterboden löst, das Annagen des Sequeters heran und hält eine Senescenz dieser betreffenden Gewebe für den Grund seiner Entfernung. Ebenso soll auch das Wachstum des Krebses eine tiefgreifende Stoffwechselstörung bedingen.

Wenden wir diese Vorstellungen, welche die Forscher der damaligen Zeit von dem Wachstum des Krebses hatten, auf die Möglichkeit einer Deutung der Zerstörung fremden Gewebes durch den Krebs an, so können wir uns leicht ein Bild machen, wie jene Autoren sich diesen Zerstörungsprozeß wohl

gedacht haben werden. Knorpel, Knochen, Gefäße (Lymph- und Blutgefäße) sie gehen zu Grunde, indem sie dem vordringenden Krebs selbst das Material zu seinem Anbau und Wachstum entweder direkt liefern oder zunächst eine bindegewebige Umwandlung erfahren. Nach der Virchow'schen Bindegewebstheorie stand aber der Annahme nichts im Wege, daß dieses metaplastisch gebildete Bindegewebe weiter in Krebszellen metaplasiere. Die Lösung des Problems der Umwandlung der Bindegewebszellen, selbst jener höchst differenzierten, machte eine Frage nach der Art des destruktiven Wachstums des Krebses illusorisch, und so finden wir auch diesen Punkt in allen jenen Arbeiten nie präzise hervorgehoben. Allgemein war die Anschauung, daß der Krebs auch durch sein expansives Wachstum an sich die Umgebung auseinandersprenge, wie Classen[1]) sich ausdrückt: „gerade wie man mit aufquellenden Erbsen einen Schädel sprengt," und durch Druck nekrotisch mache. Wo dies aber nicht der Fall war, erklärte man sich das Vordringen des Krebses durch die eben erwähnte „Apposition" von der Peripherie her, wie Billroth[2]) es nennt.

Ich hatte oben kurz angedeutet, daß die Untersuchung der peripheren Abschnitte des Krebses nur für diejenigen Forscher Interesse bot, welche befangen in der Virchow'schen Bindegewebstheorie nur an ein metaplastisches Wachstum des Carcinoms glaubten. Aber immer mehr fand doch die Theorie Thierschs und Waldeyers Anerkennung, und in den folgenden Jahren drehte sich die gesamte Krebsforschung nur um den einen Punkt, ob die Krebsgenese eine metaplastische sei, oder ob sie von Epithelien herzuleiten sei. Es hatte vorläufig gar keinen Reiz mehr auf das

1) Classen, Virch. Arch. Bd. 50. S. 56.
2) citiert nach Gussenbauer l. c. s.

destruktive Wachstum des Carcinoms einzugehen, bevor nicht diese Fragen gelöst waren. Nur auf einem einzigen Teilgebiete der Krebsforschung wurden solche Fragen mehr oder weniger in den Bereich der Erwägung gezogen: nämlich bei den Abhandlungen über das osteoplastische Carcinom. Hier merkten die Forscher sehr bald, daß es sich nicht nur um eine Knochenneubildung handelte, sondern daß Hand in Hand damit eine Knochenresorption ginge. Und während Ziegler hier, wie oben erwähnt, noch an einen, den physiologischen Prozessen gleichen Vorgang glaubt, ohne metaplastische Prozesse auszuschließen, so hält v. Recklinghausen[1]) diese Resorptionsvorgänge für eine Art des Abbaues, wie er auch bei der Osteomalacie sich abspielt, d. h. daß der Knochen durch eine Entkalkung und allmähliche Einschmelzung bei dem osteoplastischen Carcinom zerstört werde. Er kommt zu dieser Annahme auf Grund des Auftretens seiner bekannten Gitterfiguren, und weil Riesenzellen sich nur spärlich vorfanden. Diese Lehre einer osteomalacischen Destruktion im osteoplastischen Carcinom wurde von v. Recklinghausens Schüler Apolant[2]) weiter ausgeführt und später von seinem anderen Schüler Erbslöh[3]) auf Grund weiterer Untersuchungen bestätigt und erweitert. Jedoch räumt Erbslöh der lakunären Resorption ein größeres Feld ein. Für ihn ist aber doch „das endgültige Schicksal des alten wie des neuen Knochens das der Osteomalacie". Soweit mir die Literatur zugängig war, fand ich, daß dieser Annahme erst in neuerer Zeit von

1) v. Recklinghausen, Die fibr. u. deform. Ostit. etc. Festschr. der Assist. zu Virchows 70. Geburtstag 1891.

2) Apolant, Über d. Res. u. Appos. v. Knochengew. bei etc. Virch. Arch. Bd. 131. S. 40.

3) Erbslöh, 5 Fälle v. osteopl. Carc. Virch. Arch. Bd. 163. S. 20.

Axhausen[1]) nachdrücklicher entgegengetreten wurde. Fischer-Defoy[2]), Askanazy[3]), Assmann[4]) tun dieser Lehre von der osteomalacischen Knochenresorption gar keine Erwähnung, während Bamberger und Paltauf[5]) sie als erwiesen annahmen, und Götsch[6]) nur angibt, er habe „einen osteomalacischen Saum zwischen den Krebszellen und den einzelnen Knochenbälkchen" nicht gefunden. Kaufmann[7]) gibt gleichfalls nur kurz an, daß an manchen Stellen „eine Erweichung und Auffaserung der festen Masse" durch Halisterese erfolge.

Bezüglich des Befundes von Riesenzellen stimmen mit v. Recklinghausen und seinen Schülern fast alle späteren Autoren mit Ausnahme von Axhausen (s. u.) überein. Auch Courvoisier[8]), Askanazy, Götsch und Assmann teilen mit, daß das Vorkommen von Riesenzellen ein äußerst spärlicher ist. Courvoisier hat überhaupt keine gesehen und vertritt dies besonders Wolff gegenüber. Dagegen hat Zade[9]) an zahlreichen Stellen, die wie angenagt auszusehen schienen, sich an den Knochen vereinzelte Riesenzellen anlegen sehen. „Meist aber sind es

1) Axhausen, Histol. Stud. über d. Urs. u. d. Ablauf d. Knochenumbaus im osteopl. Carc. Virch. Arch. Bd. 195.

2) Fischer-Defoy, 4 Fälle v. osteopl. Prostatacarc. Zeitschr. f. Krebsforschung III. S. 195.

3) Askanazy, Beitr. z. Knochenpath. Festschr f. M. Jaffé.

4) Assmann, Virch. Arch. Bd. 188. S. 32.

5) Bamberger u. Paltauf, Wiener klin. Wochenschr. 1899. Nr. 44. S. 1100.

6) Götsch, Über d. Einfl. v. Carc.-metast. auf d. Knochengew. Ziegl. Beitr. Bd. 39. 1906. S. 218.

7) Kaufmann, in Socin. Burkhardt: Krkh. d. Prostata. Deutsche Chirurgie Lieferg. 53. S. 450.

8) Courvoisier, D. Prostatakarz. Inaug.-Dissert. Basel 1901.

9) Zade. Ziegl. Beitr. 1905. Bd. 37.

dunkelgefärbte Zellhaufen, welche aus großen, blasigen Zellen, teils aus dunkelgefärbten Randzellen und roten Blutkörperchen bestehen", und auch Götsch hat Riesenzellen „trotz eingehendster Fahndung nur stellenweise und zwar ganz vereinzelt auffinden" können; öfters dagegen im Markgewebe, in einer Entfernung, wo ihnen keine osteoklastische Wirkung zuzusprechen war. Desgleichen gibt Askanazy an, daß, „obwohl die Resorption fortdauert, . . . Riesenzellen nur ganz vereinzelt bemerkbar sind".

Es findet sich hier also doch ein auffälliges Mißverhältnis zwischen dem Fortbestehen der Resorption und dem Fehlen von Riesenzellen, denen diese resorbierende Kraft doch einzig und allein zuzuschreiben war. Obendrein fand man in diesen Lakunen, in denen nach den Beobachtungen der betreffenden Autoren die Resorption noch in vollem Gange sein sollte, Krebszellen. So kam man auf den Gedanken den Krebszellen selbst knochenresorbierende Eigenschaften zuzuschreiben. Wolff[1]) hatte dies, so weit ich die Literatur hierauf durchsehen konnte, zuerst getan, indem er annahm, daß die Krebszellen von dem Boden, auf dem sie sich entwickelt hätten, die Fähigkeit übernommen hätten, den alten Knochen zu zerstören. Courvoisier hielt diese Annahme jedoch für zu gewagt, aber Götsch vertrat mit aller Entschiedenheit „eine direkte Knochensubstanz resorbierende Einwirkung der Krebszellen auf das Knochengewebe"; desgleichen Fischer-Defoy. Ich habe später noch Gelegenheit auf Götschs Arbeit genauer einzugehen und werde dort vor allem auf die Gründe zu sprechen kommen, deretwegen er den Krebszellen osteoklastische Wirkung zuschreibt.

1) Rich. Wolff, Z. Kenntnis d. metast. Ersch. d. Prost. Ca. u. Ztschr. f. Chirurg. Bd. 52. S. 397. — Über d. bösart. Geschw. d. Prost. ibid. Bd. 53. S. 126.

Als vierten Modus des Knochenabbaus beschrieb in seiner Dissertation v. Muralt[1]) die lamelläre Abspaltung, die von seinem Lehrer Ernst gelegentlich der Verhandlungen der pathologischen Gesellschaft im Jahre 1901 gestützt wurde. Leider gründet von Muralt seinen Befund auf die Untersuchung nur eines Falles. Auch auf diese Arbeit muß ich später näher bezug nehmen und verweise daher auf meine Bemerkungen am Schlusse meiner Abhandlung.

In neuster Zeit hat nun Axhausen[2]) an der Hand eingehender mikroskopischer Untersuchungen nachzuweisen versucht, daß auf alle Fälle die Knochenresorption an Riesenzellen und Osteoklasten gebunden ist, und er erkennt als Osteoklasten auch solche Zellen an, die an Größe die Bindegewebszellen kaum übertreffen; diese Lage Osteoklasten sei oft so schmal, daß man bei schwacher Vergrößerung und nicht ganz dünnen Schnitten häufig den Eindruck habe, „als ob ein direktes Eindringen der Carcinomzellen in den Knochen vorläge", so daß auf sie die Beschreibung Götschs passe, daß „die Carcinomzellen in das Knochengewebe überzugehen scheinen". Der Knochenabbau erfolgt nach Axhausen aber „weder durch Halisterese noch durch direkte zerstörende Einwirkung der Carcinomzellen, noch auch endlich durch lamelläre Abspaltung, sondern ausschließlich durch lakunäre Resorption, und die Osteoklasten werden von dem bindegewebigen Anteil des Carcinoms geliefert".

Ich versuchte nun Literaturangaben über die Zerstörung des Knorpels durch den Krebs zu finden, mein Suchen wurde aber in dieser Beziehung schlecht gelohnt. Denn alle jene Abhandlungen, die sich mit dem Lungen-, Bronchial-, Tracheal- und Laryngealkrebs

1) v. Muralt, Inaug.-Dissert. Zürich 1901.
2) Axhausen, l. c. s.

befassen, bringen in dieser Beziehung nur sehr dürftige mikroskopische Befunde, wenn sie überhaupt solche bringen. In weitaus der Mehrzahl der Fälle heißt es in dem betreffenden Bericht: „der Knorpel war intakt", oder: „Veränderungen am Knorpel waren nicht nachzuweisen". Nur Tillmann[1]), Erich[2]), Lévi[3]), Pässler[4]), Rosenthal[5]), Kretschmer[6]) und Nager[7]) erwähnen die Zerstörung des Knorpels durch den Krebs mit wenig Worten.

Tillmann hat „höchstens eine geringe Infiltration" des Perichondriums gefunden, während sonst die Knorpelstruktur nicht pathologisch verändert ist, obgleich die „Krebszellen stellenweise in unmittelbare Berührung" mit den Knorpelspangen treten. Erich hat in den Teilen des Bronchus, der oberhalb der Neubildung saß und makroskopisch nur eine höckrige Beschaffenheit der Schleimhaut und weißliche Färbung aber keine Ulceration zeigte, den Knorpel „völlig intakt" gefunden. Jedoch „in das Perichondrium reichen die Zellen mehr oder weniger weit hinein, indem sie in schmalen Strängen parallel die Faserung desselben durchziehen." Auch in der Mitte der Geschwulstmasse sei der Knorpel intakt geblieben, „obgleich im übrigen die ganze Wand des Bronchus durch Ge-

1) Tillmann, 3 Fälle v. prim. Lungencarc. Inaug.-Dissert. Halle 1889.

2) Erich, Über d. prim. Bronchial- und Lungencarc. Inaug.-Diss. Marburg 1891.

3) Lévi, D'un cas de cancer bronchopulmon. Arch. génér. d. Méd. 95. S. 346.

4) Pässler, Über d. prim. Carc. d. Lunge. Virch.-Arch. Bd. 145. S. 191.

5) Rosenthal, Über 1 Fall v. prim. Lungencarc. Ing.-Diss. München 1899.

6) Kretschmer, Über d. prim. Bronchial- und Lungencarc. Inaug.-Diss. Leipzig 1904.

7) Nager, Über d. prim. Trachealcarc. Arch. f. Laryng. und Rhin. 1908. Bd. 20. S. 275.

schwulstmasse ersetzt" sei. Auf Seite 42 seiner Abhandlung referiert er aber einen zu allen anderen Beobachtern gegensätzlichen Befund. Hier ist nämlich der Knorpel nicht ohne Reaktion geblieben. „Man findet eine starke Vermehrung von Knorpelzellen, welche aber sonst normales Aussehen haben. Die Form des Knorpels ist sonst erhalten, und gehen die Krebszapfen nur ins Perichondrium mehr oder weniger hinein." Lévi berichtet nur: „par places on voit les cellules du cartilage envahis par le néplasie", ohne die Details zu beschreiben. Eingehender gibt sich schon Pässler mit der Frage ab. In dreien seiner Fälle hat er mehr oder weniger weit vorgeschrittene Veränderungen des Knorpels konstatieren können. Einmal „ist der Krebs nach Auffaserung des Perichondriums in dieses eingedrungen und hat in dem Knorpel selbst tiefe lakunäre Defekte gesetzt." Auffällig nennt er dabei das Intaktbleiben der Knorpelzellen, „fast bis sie von dem Krebs verschlungen werden." Dieses Intaktbleiben der Knorpelzellen schließt er daraus, daß sie „sich tinktoriell nicht von den gesunden unterscheiden." In einem anderen Präparat sind die Knorpelzellen zugrunde gegangen, und der Knorpel nimmt mit Haematoxylin-Eosin eine hellrote Färbung an. Trotzdem sind die Knorpelplättchen an ihren Rändern nur hier und da usuriert, das Perichondrium aber aufgefasert und krebsig durchwachsen. Im 3. Falle ist der Knorpel nekrotisch und hier umwachsen von Krebsmasse. Im Gegensatz zu der eingehenderen Darstellung Pässlers berichtet Rosenthal in seiner Dissertationsschrift nur, daß „der Tumor den Bronchialknorpel durchbrochen" habe. — Auch Kretschmer gibt keine Erklärung für die weitgehende Zerstörung des Knorpels; er führt nur aus: „Das einzig Erhaltene sind einige zerklüftete Trümmer der Knorpelscheiben, und auch von diesen

sind nur die bereits in Verkalkung übergegangenen Stellen, zwischen denen noch einzelne Knorpelzellen zu sehen sind, dem Untergange entgangen." Nager dagegen führt, wenn auch kurz, seinen historischen Befund präciser an. Nach seinem Bericht „fehlt das Perichondrium, der Trachealring zeigt an der Peripherie Kernschwund, lakunäre Arrosion, sowie auch fibrilläre Auffaserung."

So lauten die Befunde, die man bei den oben erwähnten Affectionen erhoben hat. Speziell über den Ohrmuschelkrebs habe ich nur eine einzige Untersuchung gefunden: Waldeyer[1]) hat in der zweiten Folge seines großzügigen Werkes unter den vielen Krebsaffectionen auch eine der Ohrmuschel beschrieben. Er kommt hier zu dem Resultat, daß „der Netzknorpel des Ohres genau in derselben Weise durch lakunäre Resorption vor den andringenden Krebszapfen" schwindet, wie der Knochen.

Eines fällt bei allen diesen Abhandlungen auf: der Knorpel ist derjenige Gewerbsbestandteil, der dem wuchernden Krebs den längsten und erfolgreichsten Widerstand leistet. Im Vergleich zu der Menge der krebsigen Affectionen, die im Bereiche vom Knorpel sich ausbreiten, sind es nur vereinzelte Fälle, in denen es zu einer Zerstörung des Knorpels gekommen ist. Oft sind die Knorpelplatten mitten in den geschwürigen Zerfallsprodukten der Neubildung gefunden worden, ohne daß sie auch nur am Rande arrodiert waren. Es wäre sehr interessant, gerade über diese merkwürdige Widerstandsfähigkeit des Knorpels gegen den Krebs weitere Untersuchungen anzustellen. Der Knochen, die festeste Stützsubstanz des Körpers, weicht dem Krebs, freilich nicht ohne in mehr oder weniger vollkommener Weise wieder

1) Waldeyer, Die Entwicklung d. Carcinome. Virch.-Arch. Bd. 55. 1872. S. 67.

ersetzt zu werden, der Knorpel aber widersteht dem Krebs am längsten.

Zu allen diesen verschiedenen Ergebnissen mußte ich Stellung nehmen, als ich mich an die Untersuchung meines Falles heranmachte. Durch die oben skizzierten Resultate war meine Aufmerksamkeit auf zwei verschiedene Möglichkeiten der Zerstörung des Knorpels durch den Krebs gelenkt. Ich hatte zu denken an die Resorption durch Riesenzellen und an eine direkte Arrosion des Knorpels in Form der lakunären Resorption. Daß auch durch die vollständige Umwachsung des Knorpels durch den Krebs, wodurch er aus dem Zusammenhang mit seinen Ernährungsmöglichkeiten tritt, eine Nekrose des Knorpels und dadurch seine Zerstörung herbeigeführt werden könnte, wie es Pässler für den Knorpel und viele andere Forscher bei dem osteoplastischen Carcinom beschrieben haben, war selbstverständlich, brauchte aber nicht weiter in den Bereich meiner Erwägungen gezogen zu werden, da dem Verständnis dieser Zerstörungsweise keine weiteren Schwierigkeiten in der Vorstellung entgegenstanden. Anders war es mit der Metaplasiefrage, und ich wurde stutzig, als ich bei Orth[1]) las, für die echte Metaplasie kämen heutzutage sehr wohl noch der Übergang einer Form der Bindesubstanz in eine andere, also auch des Knorpels in Bindegewebe in Frage. Aber ich habe, um dies im Voraus zu bemerken, nirgends bei meinen Präparaten den leisesten Anhalt für die Annahme eines solchen Übergangs gefunden, glaube auch nicht, daß von Orth die Möglichkeit einer solchen Metaplasie bei dem Vordringen des Krebses gemeint ist.

Ich gehe nun sogleich zur Beschreibung meiner vom Ohrmuschelkrebs gewonnenen Präparate über.

1) Orth, Rückblicke. Virch.-Arch. 1910.

Da in diesem Falle die einschlägigen Fragen streng histologischen Charakter tragen und mit dem allgemeinen Krankheitsverlauf nichts zu schaffen haben, so kann ich wohl davon absehen, zuerst eine ausführliche Krankengeschichte zu berichten.

Es handelt sich um eine 5 Mark Stück große blumenkohlartige Geschwulst, die sich etwas oberhalb der Mitte der rechten Ohrmuschel an deren hinterer Fläche hervorwölbte. Ich erhielt das im Zenker gehärtete Präparat von Herrn Geheimrat Ribbert in Alkohol. Auf der Schnittfläche war ein alveolärer Bau auch an dem gehärteten Präparate deutlich zu erkennen, und der Tumor schon makroskopisch als ein Carcinom zu diagnostizieren.

Aus diesem Tumor schnitt ich zwölf verschiedene 1—2 mm dicke Stücke heraus, indem ich vor allem jene Stellen zu gewinnen suchte, an denen der Krebs möglichst dicht an den Knorpel heranreichte. Diese Stücke bettete ich in Celloidin ein und färbte die Schnitte mit Haemalaun — van Gieson — Orange und einen Teil nach Weigert zur Darstellung der elastischen Fasern im Netzknorpel. Ein großer Teil der Präparate war für die Untersuchung unbrauchbar, da das Carcinom noch nicht weit genug an den Knorpel, resp. nicht einmal bis an sein Perichondrium herangerückt war, sodaß es in keiner Weise pathologische Veränderungen in ihnen hatte hervorrufen können.

Überall bietet sich das Bild des typischen verhornenden Plattenepithelkrebses. In mächtigen soliden Strängen drängt sich das Carcinom, welches das Unterhautzellgewebe schon fast ganz ersetzt hat, gegen das straffe, derbfibrilläre Bindegewebe, das auf dem Knorpel lagert, vor, begleitet von einem Stroma, das sich im Zustande kleinzelliger Infiltration an den älteren Stellen, im Zustande der Proliferation aber an den jüngsten Krebszapfen befindet, während hier die kleinzellige

Infiltration zurücktritt. Überall, auch in weniger dicken Epithelzapfen sieht man Verhornung, in letzteren vorzüglich beginnende: die Zellen haben sich zu vier oder fünf concentrischen Kreisen geordnet und grenzen sich hierdurch deutlich gegen die im Inneren des Zapfens regellos angeordneten Epithelien ab. An der Randzone bilden die Krebszellen oft eine lückenlose, einreihige Lage, sie sind hier meist von kubischer Form. Innerhalb der peripheren Zellreihe scheint überall ein rascher Zellverfall stattzuhaben. Denn es ist fast eine Regel, daß da, wo keine Verhornung auftritt, die Zellen eine blasige Beschaffenheit bekommen, sie quellen auf, der Kern ist entweder an die Seite gedrängt, oder zu einem hellen Bläschen umgewandelt, in dessem Inneren man nur noch das Kernkörperchen wahrnimmt, oder er ist ganz geschwunden. An manchen Stellen, zumal häufig in den alten Krebspartien, sind runde Bezirke gänzlich in dieser Art verändert oder auch schon im letzten Stadium der Nekrose, dem vollständigen Zerfall zu einer krümeligen oder feinfädigen Masse, in denen noch Reste der eben beschriebenen gequollenen Krebszellen suspendiert sind.

Dort aber, wo der Krebs an den Knorpel oder das Perichondrium direkt angrenzt, sind vollkräftige Epithelien dicht gedrängt aneinander und hintereinander gereiht, sie erscheinen dadurch kleiner als die zentralwärts liegenden, wie es auch schon Kretschmer[1]) beobachtet hat, und man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß hier das Carcinom seine tüchtigsten Kämpfer zu dem schwersten Zerstörungswerk zusammengeschart habe, um wie mit einem Mauerbock Breschen in den Knorpel zu rennen.

Ist es also wirklich das Carcinom, das aus eigener Kraft den Knorpel vernichtet? Oder finden wir nicht

1) Kretschmer, l. c. s.

am Ende noch andere weniger auffallende unscheinbarere Hülfskräfte, die dem Carcinom den Weg bereiten? Und so komme ich zu dem Hauptpunkte meiner Aufgabe und will versuchen an der Hand von vier verschieden vorgeschrittenen Stadien darzulegen, zu welcher Auffassung ich bei dem Studium dieser ganzen Frage gekommen bin.

Das erste Stadium, das ich beschreiben möchte, ist das am wenigsten vorgerückte. Hier hat der Krebs soeben das Perichondrium erreicht und vor ihm als dem ersten schwerer zu besiegenden Bollwerk halt gemacht. Das zweite Stadium umfaßt die Schnitte, in denen das Carcinom das Perichondrium durchbrochen hat und eben beginnt den Knorpel anzugreifen. In dem dritten und vierten Stadium ist die Resorption des Knorpels in vollem Gange. Das vierte Präparat führe ich wegen einer Besonderheit an, auf die ich dann noch ausführlicher zu sprechen kommen werde.

I. Präparat: Der Krebs ist bis zu dem Perichondrium vorgedrungen, d. h. dieses ist noch in keiner Weise pathologisch verändert, während das umliegende Bindegewebe schon hochgradige durch den Krebs verursachte Veränderungen aufweist.

Bei der schwachen Vergrößerung sieht man das Perichondrium dicht dem Knorpel anliegend, es hebt sich durch seine intensiver rote Farbe deutlich von dem umliegenden Bindegewebe ab, von dem es sich durch besondere histologische Eigentümlichkeiten ja weiter nicht unterscheidet. Es ist eine derbfibrilläre Bindegewebslamelle. Das umliegende Bindegewebe aber, das an den normalen Stellen ein in den verschiedensten Richtungen dicht verflochtenes Netzwerk derbelastischer Fasern darstellt, ist hier, wo es zwischen dem andrängenden Krebs und dem Knorpel liegt,

nicht etwa durch ihn noch dichter zusammengedrückt, sondern es ist aufgefasert, die intensiv rote Färbung ist geschwunden und an ihre Stelle eine blaßrote bis rosa gehende Farbe getreten. Und überall da, wo die roten Bindegewebsbalken auseinandergetreten sind, da sieht man bei schwacher Vergrößerung einen reichen Gehalt von Zellkernen, sodaß das gesamte Bindegewebe wie von Kernen übersät zu sein scheint. Besonders schön ist dieses Auseinandergedrängtwerden der Bindegewebsbalken an jenen Stellen zu sehen, an denen die Bindegewebszüge parallel in einer fast 1 mm dicken Schicht angeordnet sind. Hier sieht es so aus, als seien die Zellkerne in der Längsrichtung der Bindegewebsbalken von dem Krebs zwischen dieselben vorgeschoben worden, und man könnte an eine zellige Infiltration denken, die dem Krebse vorhergeht. Auch an diesen Stellen sieht man bis in den äußersten Winkel der auseinanderdrängenden Zellen hinein Blutkapillaren sich erstrecken, während das sonstige Bindegewebe ziemlich arm an Blutgefäßen ist. Dieser Befund läßt zunächst an einen Wucherungsvorgang denken. Es könnte das Stroma des Carcinoms in das Bindegewebe hineinwuchern und es dadurch auseinanderdrängen. Die starke Vergrößerung belehrt einen aber eines besseren. Diese Zellen sind allerdings im Wachstum und in Wucherung begriffene Zellen, jedoch haben sie mit dem Stroma garnichts zu tun. Zwar können jene zuletzt genannten Bilder darüber keinen sicheren Aufschluß geben, denn hier gehen die Stromazellen mit ihrer sie begleitenden zelligen Infiltration direkt in das keilförmige Zellkonglomerat, das die Bindegewebsbalken auseianderdrängt, über. Aber es sind noch andere Stellen zu sehen, die eine solche Auffassung gänzlich ausschließen. Es sind das jene Stellen, die weiter von Krebs und Krebsstroma entfernt sind. Hier macht sich proportional mit der

Entfernung von dem Krebsherd eine Veränderung der zelligen Elemente bemerkbar, und man kann folgendes konstatieren: mitten zwischen den noch ganz normal erscheinenden Bindegewebszellkernen, die an ihrer langgestreckten Form (sodaß oft die Länge ihre Breite um das zehnfache übertrifft) sicher zu erkennen sind, sehen wir andere Kerne, die nicht mehr jenen schmalen Bau haben. Ihr Leib ist dicker, ihre Färbung gleichzeitig eine hellere geworden, sodaß man eine feinkörnige Zeichnung und die Kernkörperchen zu sehen bekommt. Und diese Zellkerne liegen an den für die Bindegewebskerne typischen Stellen. Sie nehmen zunächst Spindelform an, später aber werden auch die peripheren Enden mit in die Auftreibung hereingezogen, und es entsteht zum Schluß ein außerordentlich großer, langer, an den Enden abgerundeter, bläschenförmiger, feinkörniger, schwach gefärbter Zellkern, wie wir ihn von der Entzündung her als in Wucherung befindlichen fixen Bindegewebskern kennen. Meist sind die Kernkörperchen noch zu sehen, das Protoplasma ist größtenteils nicht zu erkennen. Überall da, wo solche Kernveränderungen statthaben, ist die rote Färbung des Bindegewebes fast oder gänzlich geschwunden, ihre Intensivität ist umgekehrt proportional der Veränderung. Das Bindegewebe bildet schließlich nur noch eine feinfädige, wirre Masse, und nur die Zellkerne etwa zeigen noch die Richtung an, in der die Fasern ursprünglich gelaufen sind. Also nicht das Stromagewebe ist gewuchert und hat dadurch das Bindegewebe aufgelöst, sondern das Bindegewebe selbst ist in Wucherung geraten und hat so dem Krebs den Weg gebahnt, hat ihm sein Stroma geliefert. Dieser dringt nun ohne Mühe in das aufgelockerte Bindegewebe ein, jedoch tut er es nie direkt, sondern treibt vor sich her immer ein mehr oder weniger breites Band

einer kleinzelligen Infiltration, die sich auf allen Schnitten in gleicher Weise wiederfindet.

Um es zum Schlusse noch einmal zu rekapitulieren: nicht der Krebs greift direkt das derbe Bindegewebe an und zerstört es durch Drucknekrose, indem er durch infiltrierendes Hineinwachsen die einzelnen Bindegewebsbalken komprimiert, auch nicht das Stroma wuchert aktiv zwischen das Bindegewebe und löst es dadurch auf, sondern einzig und allein das Bindegewebe selbst gerät durch den Reiz, den der andrängende Krebs auf dasselbe ausübt, und den man entweder auf Grund der Stoffwechselprodukte des Krebses als einen chemischen oder als einen dem Fremdkörperreiz analogen aufzufassen hat, in Wucherung. Bei dieser Wucherung löst es die Elastine und sonstigen als totes Material zu Zwischensubstanz abgelagerten Massen auf und verwendet sie zu eigenem Wachstum und zur Zellvermehrung. Diese Verhältnisse sehen wir überall, wo der Krebs im Bindegewebe vordringt. Stets geht ihm eine Zone zelliger Infiltration vorher, und diese ist oft so massig, daß sie fast das Granulationsgewebe, zu dem das Bindegewebe geworden ist, zu verdecken droht. Überall antwortet das Bindegewebe dem Vordringen des Krebses mit einer Entzündung, die man wohl als ein Schutzmittel gegen den Krebs auffassen kann.

II. Präparat. Das Carcinom hat die gesamte Bindegewebelage vor dem Knorpel durchbrochen und liegt in ganzer Ausdehnung vor dem Perichondrium, auf das es mit seinen dicken Zapfen eindringt.

Von einem regelrechten Perichondrium ist hier kaum noch etwas zu sehen, und auch die großen Bindegewebslager haben ihren Platz zum großen Teil dem Krebs einräumen müssen, nur ihre hellen Kerne

sieht man zwischen denen der zelligen Infiltration. Zwar an den Stellen, die von den Carcinomsträngen freigeblieben sind, sieht man eine schwachrote Färbung zum Zeichen, daß hier Bindegewebe gelagert hat, aber von einer balkigen Struktur ist nichts mehr zu sehen, wenn auch die ehemalige Verlaufsrichtung der Bindegewebsbalken durch die Zellkerne deutlich wahrnehmbar bleibt. Diese sind erheblich vermehrt, haben aber nicht mehr den typischen Bindegewebscharakter, wie ich ihn oben beschrieben habe, sondern ihre langgestreckte Stäbchenform hat sich in ein länglich ovales oder spindeliges Bläschen umgewandelt, das im Vergleich zu den ruhenden Bindegewebskernen dieses derben Gewebes nur wenig Farbstoff angenommen hat, und in dem man im Gegensatz zu diesen eine körnige Struktur und ein oder mehrere Kernkörperchen wahrnehmen kann.

Genau denselben Befund muß man aber auch erheben, wenn man die Zone von Zellelementen betrachtet, die an der Stelle des Perichondriums liegt. Wir finden hier nicht mehr die typischen, langgestreckten, bleistiftähnlichen Zellkerne in einer roten, dichten, homogenen Zwischensubstanz liegen, sondern blasige, helle, feinkörnige Granulationszellen, die oft so außerordentlich zart gezeichnet sind, daß man sie nur mit Mühe aus der schwach gefärbten Intercellularsubstanz herausfindet; bei der schwachen Vergrößerung sind sie oft überhaupt nicht oder nur zum kleinsten Teil zu sehen. Es hat außerdem eine ganz beträchtliche Vermehrung dieser Zellen stattgefunden; wo sonst 10 Zellkerne in einer Flächeneinheit lagen, da liegen jetzt 30 bis 40; dadurch daß diese Kerne alle soviel größer sind, hat man in noch verstärkterem Maße den Eindruck, daß eine außerordentlich lebhafte Proliferation dieser Bindegewebselemente im Gange ist. Das Perichondrium antwortet also in ganz der

gleichen Weise auf das Vordringen des Krebses wie das Bindegewebe (ist es ja doch auch nichts anderes als ein geformtes Bindegewebe) nämlich durch eine Aktivierung und Vermehrung seiner zelligen Bestandteile. Aber hierbei bleibt das Perichondrium nicht stehen. Es begnügt sich nicht damit, nur seine Zellen zu neuem Leben erweckt zu haben und sie zu vermehren, sondern es beginnt nun auch lebhaft seine wuchernden Zellen gegen den Knorpel vorzuschieben. Und zwar scheint es hierbei zunächst als ersten Effekt zu einer Ablösung des Perichondriums von dem Knorpel zu kommen. Dies glaube ich daraus schließen zu können, daß an allen denjenigen Stellen, an denen der vordringende Krebszapfen noch keine sekundären Veränderungen, wie ich sie weiter unten beschreiben werde, gemacht hat, zwischen Knorpel und Perichondrium eine Zone jener in Wucherung begriffenen Zellen sich findet, die aber nicht in jener rosaroten Grundsubstanz eingebettet liegt, die eventuell noch eine schwache Faserzeichnung aufweist, sondern in einer gelblich gefärbten, strukturlosen Grundsubstanz, die nach ihrer Färbung nichts mit dem Bindegewebe zu tun hat. Es sind dies also reine Granulationszellen, die sich aus ihrer Muttersubstanz, dem perichondralen Bindegewebe herausbegeben und in ihrer Gesamtheit dieses von dem Knorpel abgelöst haben. Der Knorpel zeigt merkwürdigerweise in der an diese Granulationszone angrenzenden Partie eine rote Färbung. Auf diese Erscheinung werde ich bei Beschreibung des Präparates III noch näher zurückkommen. Mit dieser soeben beschriebenen Ablösung des Perichondriums resp. des perichondralen Wucherungsgewebes von dem Knorpel, wie es auf Abb. I zu sehen ist, begnügen sich aber die Granulationszellen nicht. Es lassen sich nämlich auch schon an jenen Teilen der Präparate, in denen der Krebs noch

nicht irgend welche Lageveränderung des Perichondriums bewirkt hat, leicht Stellen auffinden, in denen man sieht, daß Bindegewebszellen auch in dem angrenzenden Knorpel liegen. Es ist unschwer, von den in den Knorpelkapseln liegenden bläulichen Knorpelzellen diese Bindegewebszellen zu unterscheiden. Sie liegen in der rotgefärbten Intercellularsubstanz in regelloser Anordnung umhergestreut, allerdings in den erwähnten Fällen nur in äußerst geringer Anzahl. Viel häufiger zeigen sie sich bei den im 3. Stadium anzuführenden Präparaten. In diesem 2. Stadium dagegen bietet sich zunächst ein anderes Bild: der Knorpel scheint nach dem Granulationszellwall hin zerklüftet zu sein. Nur diffus noch ragen einige Knorpelsparren stalaktitenähnlich in ihn hinein, eine deutliche Umgrenzung läßt sich an ihm nicht auffinden, dicht neben ihm liegen die Granulationszellen, oft werden sie auch von ihnen überlagert, wodurch ihre Gestalt eine noch undeutlichere wird. An anderen Stellen hat das wuchernde Perichondrium sich gleichsam in den Knorpel hinein eine Höhlung gegraben, die ganz von Granulationszellen ausgefüllt wird; dabei liegen diese aber nicht der Höhlenwandung direkt an, wie die Osteoklasten dem Knochen in den Howship'schen Lakunen und die Carcinomzellen im osteoplastischen Carcinom, wie es Götsch besonders beschrieben hat, sondern eher kann man konstatieren, daß stets zwischen Granulationszelle und Knorpel ein mit einer gelben strukturlosen Masse erfüllter Raum bestehen bleibt, der nichts mit dem Plasma der Zellen zu tun hat. Es wird die durch die Granulationszellen gelöste Knorpelzwischensubstanz sein, die von den Zellen zu weiterem Wachstum verarbeitet wird. Zweifellos sieht man aber auch an anderer Stelle die gewucherten Bindegewebszellen dem Knorpel direkt anliegend, dann habe ich aber in

diesen Anfangsstadien nie Lakunen in dieser Art ausgekleidet gesehen, wohl in den später zu besprechenden Fällen, während hier die Resorption des Knorpels nur in jener zerklüftenden Weise stattfand. Auffällig sind in diesen, dem Knorpel angrenzenden Partien, die Gestaltveränderungen der proliferierenden perichondralen Zellkerne. Sie haben meist nicht mehr die oben beschriebene ebenmäßige, ovale, fast runde oder spindelförmige Form, sondern sie sind zunächst einmal etwas kleiner als die vorigen, dann sind sie z. T. etwas intensiver gefärbt, wenn sie auch nie jene starke Färbung ihrer Mutterkerne annehmen und schließlich kann man die verschiedensten Gestalten unter ihnen herausfinden. Einmal sieht man an einem Ende keulenförmig vorgetriebene Formen, dann solche, die an und für sich langgestreckt an der einen Längsseite einen Fortsatz auszusenden scheinen, schließlich solche mit mehreren kurzen, stumpfen Fortsätzen. Verschiedentlich konnte ich beobachten, wie eine solche Bindegewebszelle ihren langen Protoplasmafortsatz derart in eine Knorpelkapsel vorstreckt, daß er mit einem Teil des schwanzförmig verlängerten Kerns zwischen Knorpelzelle und Knorpelgrundsubstanz zu liegen kommt. Ein anderes Mal sah ich, wie ein Bindegewebskern sich in derselben Weise, wie es für die Diapedese der roten Blutkörperchen beschrieben ist, unter Einschnürung seines Körpers durch eine schmale Lücke der Knorpelkapsel, die offenbar durch Arrosion von außen her entstanden war, hindurchzwängte. Die Knorpelkapsel enthielt keine Knorpellzelle mehr, nur ein schwacher rundlicher Schatten deutete auf ihr früheres Vorhandensein hin. Häufig sieht man aber die proliferierten Bindegewebskerne in der Zwischensubstanz liegen, um sie herum eine mehr oder weniger starke Aufhellung der Grundsubstanz, in der man eine parallelfaserige

Struktur bis zu dem Punkte erkennen kann, an dem die intensive Rotfärbung beginnt, wo also die auflösende Einwirkung der wuchernden Zelle aufhört.

In diesem Präparat findet sich eine Stelle, die eine besondere Besprechung verdient. Hier ist es dem Krebs gelungen ein kleines Stück in den Knorpel vorzudringen. Es ist dabei interessant, daß man an diesem Teil gerade die einzelnen Vorläufer des Krebswachstums deutlich erkennen kann (s. Fig. I). Es hat nämlich der Krebszapfen nicht etwa das Perichondrium durchbrochen, wobei er seine Zellelemente hätte zerstören müssen, sondern er hat es vor sich hergedrängt. Man kann mit absoluter Deutlichkeit drei Zonen von verschiedenartigen Zellen zwischen Krebs und Knorpel auseinanderhalten. Zunächst dem Krebszapfen liegt eine Zone kleinzelliger Infiltration, die ungefähr einer Breite von 3—7 nebeneinanderliegenden Lymphocytenkernen entspricht, dann folgt ein etwa dreimal so breites Band von hellroter Färbung, das seitlich kontinuierlich in das Perichondrium übergeht, also zweifellos in Beziehung zu diesem zu setzen ist, und drittens eine schmale Zone von fast farblosen, meist schwachgelb gefärbten, protoplasmareichen, vergrößerten Bindegewebszellen, deren Kerne ganz glatt gerundet, hell und durchsichtig sind und ein oder mehrere Kernkörperchen enthalten. Diese letztere Zellart steht schon gänzlich außerhalb des Zusammenhangs mit dem Perichondrium und faserte den Knorpel in mannigfacher Weise auf. Bei schwacher Vergrößerung sind die Abgrenzungen dieser drei Bänder zwischen Krebs und Knorpel besonders deutlich zu erkennen. Bei stärkster Vergrößerung sieht man dann zwischen den Lymphocyten auch Proliferationszellen, und an der perichondralen Zone fällt auf, daß die Kernzeichnung eine sehr verwaschene ist; oft ist sie ganz aufgehoben und man sieht nur ein fleckiges,

rotes Feld, in dem die Zellkerne sich nur als dunklere Tupfen undeutlich abheben. An der vom Krebs peripheren Randpartie dieses vorgewölbten Perichondriums ist die Kernzeichnung noch eine vollkommen gute; wir finden hier wieder die typischen Kerne der in Wucherung befindlichen Bindegewebszellen. Gewiß haben wir es an dieser maximal vorgewölbten Stelle mit einem Zelltod zu tun, der mir hinlänglich begründet zu sein scheint, wenn man annimmt, daß der vordringende Krebszapfen eben durch seine Expansion das vorliegende Gewebe zur Drucknekrose bringt.

Ich will den Befund, den ich in diesem zweiten Stadium erhoben habe, mit wenigen Worten noch einmal präcisieren: Das Perichondrium antwortet ganz wie das umliegende Bindegewebe mit einer Wucherung auf das Vordringen des Krebses. Diese Wucherungszone perichondralen Gewebes geht beständig dem jeweils vordringenden Krebszapfen voraus und führt einmal zu einer Ablösung des Perichondriums von dem Knorpel und dann, was das wichtigste ist, zu einer Auffaserung und Zerstörung des Knorpelgewebes, indem ihre Zellen aktiv in die Knorpelgrundsubstanz eindringen, nachdem sie diese auf eine histologisch nicht eruierbare Weise aufgelöst haben. Vielleicht mögen chemische Untersuchungen darüber Aufschluß geben können.

Ich gehe nun zur Beschreibung des 3. Stadiums über. Die Zerstörung des Knorpels ist in vollem Gange.

Die Epithelzapfen sind nur von wenig Stroma begleitet und liegen z. T. schon weit in dem Knorpel. Z. T. sind sie aber auch wieder durch eine ausgedehnte Blutung, die zwischen sie und dem Knorpel stattgefunden hat, aus den von ihnen geschaffenen Knorpeldefekten herausgetrieben worden. Diese Blutung, die ich auch in früheren Stadien zwischen dem gra-

nulierenden Bindegewebe sah, wird schwerlich als zu dem typischen Bild gehörig zu erachten sein. Es können ja gewiß auch die Epithelzapfen Blutgefäße arrodieren und so eine Blutung herbeiführen, jedoch ist es garnicht einzusehen, warum diese Blutung dann nicht jedesmal um den Krebszapfen herum sich dokumentiere, während in den vorher beschriebenen Stadien nur im wuchernden Bindegewebe und zwischen den Bindegewebsbalken blutdurchdrängte Partien sich fanden. Und gerade diese Stellen, an denen die Krebszapfen aus dem Knorpel herausgezogen zu sein scheinen, sprechen viel mehr für die Annahme, daß die Blutungen als artificielle anzusehen sind: bei der Operation wurde die Geschwulst gewiß nicht eben zart von dem Operateur angefaßt und hin- und hergezerrt; dabei kann es leicht zur Zerreißung kleiner, zumal der zarten neugebildeten Gefäße und einem Herausreißen der Carcinomzapfen aus den Knorpelhöhlen gekommen sein. An diesen Stellen der großen Blutungen findet man außerordentliche Zerklüftung des Knorpels, meist korrespondieren die Knorpellücken genau den durch die Blutmasse von ihnen getrennten Krebszapfen. Der der Blutung zugewandte Knorpelrand ist nicht glatt, nicht einmal lakunär begrenzt, sondern ganz regellos springen hier und da Knorpelstückchen in das entstandene Lumen vor, und der Buchten und Knorpelinseln gibt es viele an diesen Stellen.

Der Knorpel selbst hat an der dem Krebs zugewandten Partie eine auffallend hellere, bei der schwachen Vergrößerung schwachrosa erscheinende Färbung angenommen, die nach der entgegengesetzten Seite hin in jene oben schon beschriebene rote Färbung übergeht, die uns an der van-Gieson-Färbung für Bindegewebe charakteristisch ist. Wir sehen somit diese Rotfärbung beginnen in einem Stadium, in dem das Carcinom eben die dem Knorpel zunächst liegenden

Bindegewebszüge tangiert, und sehen sie mit dem Vordringen des Krebses gleichfalls weiterrücken. Dies kann meiner Ansicht nach keine Zufälligkeit sein, sondern ich schließe daraus, daß die Krebszelle vermöge ihrer noch nicht hinreichend aufgeklärten chemischen Reaktionsfähigkeit imstande ist, die hyaline Grundsubstanz des Knorpels, die sich normaler Weise mit Haemalaun blau färbt, in eine sich mit van-Gieson rot färbende Substanz umzuwandeln, die auf Grund dieses Verhaltens bei der van-Giesonfärbung dem Bindegewebe nahe stehen muß. Wie wir aber gesehen haben, bleibt diese Rotfärbung nicht bestehen, sie wird nach und nach schwächer und schließlich ist sie um den Krebszapfen herum und in diesem letzten Stadium auf der ganzen dem Krebs zugekehrten Seite des Knorpels gänzlich geschwunden.

Wie kann dies zu erklären sein? Ich sehe in dieser „Entfärbung" des Knorpels einen analogen Vorgang mit jener oben beschriebenen Aufhellung des roten Bindegewebes, sobald es in das Stadium der Wucherung gerät. Schon dort wies ich darauf hin, daß diese schwach gefärbten Zwischensubstanzen zum Zwecke der Neubildung der Bindegewebszellen umgebaute, färberisch indifferente Stoffe sein müssen, die von der fibrillären Zwischensubstanz des Bindegewebes stammen. So, mutatis mutandis, auch hier: der Knorpel als solcher ist ungeeignetes Baumaterial für die in ihm wuchernden Bindegewebszellen, er muß, um zum Zellaufbau verwandt werden zu können, über eine bindegewebige Substanz hinüber in eine nicht mit van-Gieson färbbare, sozusagen indifferente Substanz übergeführt werden, die dann erst für die wuchernden Bindegewebszellen geeignetes Nähr- und Baumaterial bildet. Die Ursache dieser Umwandlung muß zweifellos in chemischen Prozeßen gesucht werden, die von dem Krebs ausgelöst werden.

Im übrigen findet man ein den vorigen Stadien ganz analoges Bild. Jedoch eines fällt auf im Vergleich mit ihnen: nichts ist mehr von jener oben beschriebenen Dreischichtung der Vorläufer des Krebszapfens zu bemerken. Es grenzt jeder Carcinomzapfen direkt an den Knorpel an. Lückenlos liegen die Krebszellen nebeneinander und kleiden förmlich den durch sie geschaffenen Hohlraum im Knorpel aus. Weder Reste des Perichondriums noch kleinzellige Infiltration sind zu sehen, der Krebszapfen grenzt hart an den Knorpel. Aber es ist ja kein Knorpel mehr im eigentlichen Sinne. Er ist, wie soeben beschrieben, in seiner Färbbarkeit stark verändert und zeigt in ganz erhöhtem Maße die Veränderungen, die ich im vorigen Stadium beschrieb. In weitem Umkreis sieht man statt Knorpelzellen Bindegewebszellen, die sowohl in den Knorpelkapseln als auch in der Grundsubstanz liegen. Oft finden sich vier bis fünf Bindegewebskerne in einer ehemaligen Knorpelkapsel. Beim Eindringen der Bindegewebszellen in die Knorpelkapsel wird die Knorpelzelle zunächst an die Seite gedrängt, vor allem der Kern rückt aus seiner zentralen Stellung heraus an die Wand und zerfällt hier unter Verringerung seiner Färbbarkeit zu einer körnigen Masse, um dann ganz zu schwinden. Häufiger findet man auch in den Knorpelkapseln Blut.

Die Färbung der elastischen Fasern nach Weigert zeigt, daß dieselben außerordentlich lange dem Krebswachstum standhalten. Sie zerfallen zunächst in kleinere Teilstücke und halten sich als solche relativ lange; ich konnte sie noch dicht am eingedrungenen Krebszapfen und hier und da sogar zwischen der peripheren Krebszellreihe und in älteren Epithelsträngen nachweisen.

Zum Schlusse der Beschreibung dieses Falles von Ohrmuschelkrebs möchte ich noch ein anderes, 4. Prä-

parat beschreiben, an dem es sich zeigt, daß auch unter dem Druck des vordringenden Krebses es zu einer Absprengung eines ganzen, noch fast normalen Knorpelstückes kommen kann. Hier hat von links und rechts her der Krebs sein Zerstörungswerk unternommen. Von beiden Seiten her ist er schon tief in den Knorpel eingewachsen, von rechts mehr als von links. Rechts zeigen sich entsprechend dem stärkeren Krebswachstum auch stärkere Zerstörungen des Knorpels, und so konnte es kommen, daß der von rechts her kommende Krebszapfen ein ganzes Stück Perichondrium vor sich her in den Knorpel hineinpressen konnte, und daß ein ganzes Knorpelstück abgesprengt wurde. Es handelt sich hier um den Rand der Knorpelplatte, die ganz von Krebsmasse umgeben ist, getrennt von dieser durch eine reichliche Blutung. Nur jener das Perichondrium vordrängende Carcinomzapfen hält noch die Verbindung mit dem übrigen Carcinom aufrecht. Die Blutung rührt zweifellos wieder von der operativen Entfernung der Ohrmuschel her. Man könnte denken, es sei eine durch den Messerzug künstlich entstandenes Bild, doch ist dem nicht so, denn auf vielen Schnitten hintereinander fand ich die gleichen Verhältnisse. Auf einem anderen Bilde sah ich den Rand dieses vordringenden Krebszapfens und konnte feststellen, daß der Knorpel nur durch eine Anzahl Bindegewebszellen im Begriff war zerklüftet zu werden. Auf wieder einem anderen Bilde sah ich nur eine Blutmasse in den Knorpel hineinragen. Auf einem dritten waren die beiden Krebszapfen miteinander vereinigt und bildeten einen kontinuierlichen Strang, jenseits dessen das abgesprengte Knorpelstück lag. Auf einem vierten war die Kontinuität mit der rechten Seite unterbrochen. Der Krebszapfen hing nur noch mit der linken Seite Seite zusammen, sodaß es fast den Eindruck machte,

als ginge er überhaupt nur von dieser Seite aus. Überall aber war das Perichondrium in jener angeführten Weise verlagert. Selbstverständlich wäre es auch möglich, daß das Bild bei einer zu der meinigen senkrechten Schnittrichtung keine Absprengung des Knorpels ergeben hätte, sondern nur eine auf eine größere Strecke sich hinziehende Wucherung des Krebses in den Knorpel hinein. Da ich keine Serien geschnitten hatte, kann ich darüber kein entscheidendes Urteil abgeben. Aber a priori kann man schon einer derartige Absprengung zugeben. Noch wesentlicher war für mich die Verlagerung des Perichondriums längs dem Krebszapfen in den Knorpel hinein; denn nach allen übrigen Befunden wird das Perichondrium schon in viel früherer Zeit, wenn der Krebs eben mit ihm in Berührung gekommen ist, in hochgradige Wucherung versetzt, und es bleibt die Frage offen, warum dies in diesem Fall nicht geschehen ist; denn das Perichondrium zeigt bei weitem nicht diejenige Wucherungstendenz, wie wir sie sonst zu sehen gewohnt sind. Daß senkrecht zu der Schnittfläche von oben oder unten andringende Krebszapfen den Knorpel usuriert und somit Gelegenheit zur Loslösung des Knorpelstückes geboten hätten, ist auszuschließen, denn die Partien über und unter dieser Stelle bieten in keiner Weise einen Anhalt dafür. Somit bliebe nur die andere Möglichkeit, daß der von links kommende Krebszapfen primär weit in den Knorpel eingedrungen war und so eine hinreichende Kontiunitätstrennung im Knorpel bewirkt hatte, daß nun von der gegenüberliegenden Seite her nur ein geringer Anstoß genügte, um im Verein mit dem diesseitigen Krebszapfen das Knorpelstück von dem Perichondrium abzuwälzen und dieses in die entstandene Lücke zu pressen. Die oben beschriebene Loslösung des Perichondriums von dem Knorpel durch die helle Wucherungszone würde

in diesem Falle die Trennung nur günstig beeinflußt haben können. — Das Knorpelstück zeigt am Rande starke Zerklüftung und geringen Reichtum an bindegewebigen Zellelementen, im übrigen ist es ganz normal gebaut.

Noch eine zweite krebsige Ohrmuschelaffektion hatte ich Gelegenheit zu untersuchen. Sie war bei weitem größer als die soeben beschriebene und saß mehr im mittleren und hinteren Teil der Ohrmuschel. Das in Zenker gehärtete und in Alkohol konservierte Präparat teilte ich wieder in der oben angegebenen Weise in kleine Stücke ein, sodaß ich möglichst solche Stellen aussuchte, in denen der Krebs dicht an den Knorpel heranreichte oder schon makroskopisch ein tieferes Eindringen in den Knorpel vermuten ließ. Ich bettete wieder in Celloidin ein.

Die mit Haemalaun-van Gieson-Orange gefärbten sehr zahlreichen Schnitte bestätigten vollauf meine an dem anderen Ohrmuschelkrebs gemachten Erfahrungen. Ich will sie jedoch in aller Kürze noch einmal skizzieren, da die z. T. äußerst instruktiven Bilder sehr geeignet sind, in manchen Punkten die Verhältnisse in noch klarerem Lichte erscheinen zu lassen.

Entsprechend der bedeutenderen Größe der Geschwulst hatte ich zu erwarten, daß auch der Krebs weitgehendere Zerstörungen gemacht habe. Diese Erwartung fand sich jedoch nur zu einem Teil bestätigt. Wohl hatte das Carcinom sich in dem derben Bindegewebe der Subcutis in einer ganz hervorragenden Weise ausgebreitet und derart gehaust, daß auf sämtlichen Schnitten fast nur noch Carcinomstränge- und zapfen mit mäßig reichlichem Stroma, nicht aber mehr Bindegewebe zu sehen war, — aber was den Knorpel anlangte, so waren die Zerstörungen hier bei weitem noch nicht so weit vorgeschritten wie in meinem

ersten Fall. Meist war außer dem Perichondrium noch eine mehr oder weniger starke Bindegewebslamelle erhalten geblieben, letztere allerdings dann in der Regel schon in Wucherung begriffen. Dabei war in fast allen Teilen der Geschwulst der Knorpel gänzlich von dem Krebs umwachsen, allseitig von ihm umschlossen.

In dem ersten Stadium des vordringenden Krebswachstums, was seine Beziehung zum Knorpel anlangt, sah ich auch hier wieder die außerordentlich starke Wucherung der dem Krebszapfen benachbarten Bindegewebslager. Ihre intensiv rote Farbe war blaß geworden, ihre typischen, langgestreckten Zellen mit dem bleistiftähnlichen Kern, waren vergrößert, ihr Plasma hatte sich vermehrt, ihre Form war als ein rundlicher oder ovaler, manchmal auch spindelförmiger Protoplasmaleib zu erkennen, in dem der Kern die oben beschriebenen Bilder der Veränderung bis zu der hellen, feinkonturierten, schwach granulierten, ovalen oder ellipsenförmigen Gestalt bot: alles in allem die charakteristischen Zeichen für ein in Proliferation befindliches Bindegewebe.

Diese Zellwucherung setzte sich dann auf das Perichondrium fort, und hier konnte ich wieder mit absoluter Klarheit das Einwandern dieser in Wucherung befindlichen Perichondriumzellen in den benachbarten Knorpel erkennen. Auch hier wieder die drei Vorläufer des Krebses: kleinzellige Infiltration, in Wucherung befindliches Perichondrium mit noch deutlichem Bindegewebscharakter und Proliferationszellen, die nicht mehr auf van Gieson reagierten. Letztere rückten weiter gegen den Knorpel vor, der in seiner ganzen Peripherie, soweit sein Perichondrium und das Carcinom sich berührten, eine Aufhellung seiner roten Färbung aufwies. In der Mitte, also an der Stelle, wo er am weitesten von der Krebsmasse entfernt

war, zeigte er an vielen Stellen noch seine alte blaue Farbe. Also auch hier wieder ein Zeichen dafür, um es ganz allgemein auszudrücken, daß unter dem Einfluß des Carcinoms eine Veränderung in der chemischen Zusammensetzung der Knorpelgrundsubstanz statthaben muß. In viel reichlicherem Maße konnte ich bei diesem Präparate das Eindringen der Zellen der perichondralen Wucherungszone in die Knorpelgrundsubstanz beobachten. Es handelte sich hier nicht um ein mehr diffuses Vordringen der Proliferationszellen wie im ersten Falle, sondern geradezu kolonnenweise rückten die Bindegewebszellen in die Knorpelgrundsubstanz ein, ganze Straßen solcher Zellen hatten sich gebildet, in regelrechten Zügen drangen sie von dem Perichondrium aus in den Knorpel ein. Häufig war auch zu beobachten, daß sich diese in den Knorpel eine ganze Strecke weit eingedrungenen Bindegewebszellen in ihm selbst vermehrt hatten; verfolgte man eine solche Zellkolonne in den Knorpel hinein, so kam man häufig in ihrem Verlauf an eine Stelle, die gänzlich von Bindegewebszellkernen übersät erschien. Zweifellos mußten also diese in den Knorpel eingewucherten Zellen in keiner Weise an Entwicklungskraft eingebüßt haben. Obgleich sie eine solche verhältnismäßig weite Strecke zurückgelegt und gewiß einen guten Teil ihrer Lebenskraft für den Umbau der Knorpelgrundsubstanz verbraucht hatten, so blieb ihnen doch so viel Energie, sich in dieser Weise zu vermehren.

An keinem anderen Präparate konnte ich so deutlich wie an diesem erkennen, daß die Krebszellen dort, wo sie in der ersten Reihe dem Knorpel und auch dem Perichondrium gegenüberstehen, ganz erheblich an Größe verloren haben. In ganz auffälliger Weise trat dieses Verhalten gerade hier hervor: während die Carcinomzellen centralwärts oft in weniger

engem Verband zu einander angeordnet waren, ihre Plasmaleiber einen mehr oder weniger großen Raum einnahmen, und mit Orange einen immerhin noch ziemlich hellen Farbton annahmen, und ihre Kerne rund und von stattlicher Größe waren, so fand ich in dieser peripheren Zone die Krebszellen dicht aneinander liegend und ihre Größe um ein bedeutendes reduziert. Fast hätte man sie für große Bindegewebszellen halten können, wenn nicht ihre starke Orangefärbung über den epithelialen Charakter jeglichen Zweifel behoben hätte. Denn auch ihre Zellform war eine andere geworden. Während wir sonst in dem Krebszapfen peripherwärts eine Reihenstellung kubischer oder zylindrischer Zellen zu sehen gewohnt sind, so sah ich hier scheinbar losgelöst von den langen Zellzügen der großen Krebsmasse, in dem vor dem Perichondrium liegenden Bindegewebe und in dem Perichondrium selbst Zellgruppen von nicht typisch alreolärem Bau, sondern in mehr streifiger Anordnung, die sich von den Bindegewebszellen außer durch ihre Färbung nur durch ihre Größe auszeichneten. Ihr Zelleib- und kern waren lang gezogen und geradezu spindelig zu nennen. Und diese Gruppen von Epithelzellen lagen dicht gedrängt aneinander und waren erheblich kleiner als die gewöhnlichen Carcinomzellen.

Weiterhin fand ich auch in diesem Präparat Stellen, in denen der Krebs dem Knorpel direkt anlag. Fast hatte es den Anschein, als grenzte der betreffende Carcinomzapfen an gesunden Knorpel. Jedoch bei näherer Besichtigung konnte man stets in der Knorpelgrundsubstanz, ja auch häufig genug in den Knorpelkapseln Bindegewebszellen liegen sehen, jede mit dem schon oben beschriebenen hellen Hof in der Grundsubstanz um sich herum. Und auch hier wieder hatte der Knorpel auf eine gewisse Ausdehnung hin, und soweit er mit dem Krebs in innigem Kontakt

stand, seine rote Farbe verloren und höchstens eine blasse Rosafärbung behalten.

So konnte ich eine fast vollständige Übereinstimmung sogar in den Details der Destruktion des Knorpels durch den Krebs in diesem Präparat mit jenem ersten konstatieren.

Auch in einem dritten Präparat, daß mir Herr Geheimrat Ribbert die Güte hatte aus seiner mikroskopischen Sammlung zur Verfügung zu stellen, fand ich in den Principien vollkommene Übereinstimmung mit den beiden soeben beschriebenen Fällen. Nur in den Details bot sich ein wesentlich anderes Bild.

Es handelt sich hier um zwei Schnitte durch einen Trachealknorpel, in den ein Oesophaguskrebs eingewachsen war. Und zwar hatte der vordringende Epithelzapfen schon auf eine erhebliche Strecke die Knorpelsubstanz zerstört und lag in weiter Ausdehnung in ihr. Die Anfangstadien konnte ich daher leider an diesem Präparat nicht studieren, wohl aber jenes weit vorgeschrittene Stadium, in dem der Krebs in innigen Kontakt mit dem Knorpel selbst tritt. Bei der Durchsicht stellte sich ein gänzlich anderes Verhalten des Carcinoms dem Knorpel gegenüber heraus, als ich es bei den vorher beschriebenen Präparaten gefunden hatte. Während ich dort in allen dieses Stadium betreffenden Schnitten den Krebs direkt ohne jegliche Zwischenlagerung von Bindegewebszellen dem Knorpel anliegen sah, so fand ich hier eine regelrechte Lage von Bindegewebszellen, die den Krebs vom Knorpel trennten. Und dies an einer Stelle, wo das Carcinom schon weit in dem Knorpel lag. Diese Bindegewebszellen lagen aber nicht etwa mit ihrem Längsdurchmesser der Rundung des ausgenagten Knorpels an, sondern standen mit diesem Längsdurchmesser fast senkrecht auf der Kontur des lakunär ausgefressenen Knorpels. Dagegen waren die

früher beobachteten Bindegewebszelleintrennungen in die Knorpelgrundsubstanz noch geringer als in dem zuletzt beschriebenen Fall. Der dem Krebs zugekehrte Knorpelrand erscheint hier nicht zerklüftet sondern relativ glatt.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß sich alle diese Befunde unter dem einen Gesichtspunkte vereinigen lassen, daß nicht der Krebs es ist, der direkt den Knorpel zerstört, sondern daß in erster Linie dem Bindegewebe diese Eigenschaft zuzusprechen ist, das in entzündlicher Wucherung in den Knorpel eindringt, ihn in seiner chemischen Konstitution verändert und so auch seine feste Beschaffenheit in eine mehr oder weniger weiche oder flüssige überführt.

A priori wäre es schwerlich von der Hand zu weisen, daß der Krebs nicht auch aus eigener Kraft den Knorpel zerstören könne. Denn von der Krebszelle wissen wir ja, daß sie phagozytäre Eigenschaften hat. Die unzähligen Zelleinschlüsse, die beschrieben und z. T. als Parasiten gedeutet worden sind, beweisen nicht zum mindesten diese ihre vernichtende Kraft auf fremde Stoffe. Warum sollte also die Carcinomzelle nicht auch den Knorpel „auffressen" können? So kämen wir also unvermerkt wieder auf die primitiven Vorstellungen Godelle's zurück, der sich den Krebs als einen dem Organismus fremden Parasiten vorstellte, der seine Nachbarschft auffräße?

Ich meine, wenn Autoren der Krebszelle z. B. eine Knochen resorbierende Kraft zuschreiben, so ist das im Grunde nur eine Umschreibung, ein neues Wort für dieselbe Vorstellung, denn eine Förderung unserer Erkenntnis von der Resorptionskraft der Krebszelle ist damit keineswegs geschaffen, wenn man erklärt, daß die Tumorzellen wie Osteoplasten im osteoplastischen Carcinom den Knochen annagen und so zu seiner Resorption führen. Noch mystischer

mutet einen aber die Angabe R. Wolffs[1]) an, der im Jahre 1899 angibt, daß „die Krebszellen von dem Boden, auf welchem sie sich entwickelt haben, die Fähigkeit übernommen haben, den alten Knochen zu resorbieren und selbständig neuen aufzubauen". Er kommt zu dieser Annahme, weil die Zellen, welche dem Knochen anlagen, und welche er, da es sich um jungen Knochen handelte, als Osteoplasten bezeichnete, den epithelialen Zellen glichen, welche sich zwischen dem Knochengerüst angehäuft hatten. Auch Courvoisier[2]) spricht sich für die osteoklastische Funktion der Carcinomzellen aus; denn: „auf Abwesenheit von Osteoklasten zu schließen aus Zellen, in Form und Größe denen des Krebses gleichend und in den Ausfräßungen liegend, war oft gewagt". Und wenn Götsch den Carcinomzellen osteoklastische Wirkung zuschreibt, ohne zu erklären, wie er sich diese osteoklastische Funktion der Krebszelle eigentlich denkt, so ist es doch kein Beweis für eine solche Eigenschaft, wenn er in zwei Fällen nur beschreibt, daß die betreffenden Lakunen von Krebszellen „direkt austapeziert" seien, daß „an einzelnen Orten die Krebszellen förmlich in das Knochengewebe überzugehen scheinen, ohne daß ihnen Riesenzellen oder Stromagewebe vorausgeht". Das kann nur eine Vermutung Götschs sein, die erst noch bewiesen werden muß. Denn wie Ribbert[3]) in seiner „Geschwulstlehre" andeutet, muß ja nicht überall dort, wo Riesenzellen fehlen, die Resorption noch oder schon im Gange sein, und es ist sehr wohl möglich, daß in Lakunen, die durch Osteoplasten gebildet worden waren, später Krebsalveolen eindringen und sie unter Verdrängung der Riesenzellen

1) R. Wolff, l. c. s.
2) Courvoisier, l. c. s.
3) Ribbert, Geschwulstlehre S. 500.

ausfüllen". Pommer[1]) hatte sich früher besonders mit der Osteoklartentheorie beschäftigt und kam speciell zu der Ansicht, „daß das Protoplasma aller Zellen, welche der Knochensubstanz nahe anliegen, unter Umständen osteoklastische Funktion übernimmt". Er betont aber, daß es noch zukünftigen Versuchen vorbehalten bleibe, diese Annahme zu prüfen. Der Beweis für die Richtigkeit einer solchen Annahme, — die übrigens auch von v. Muralt[2]) und von Kaufmann[3]) vertreten wird, indem ersterer Zieglers Ansicht, daß verschiedenen Zellformen osteoklastische Funktionen zukommen, bestätigt, und Kaufmann erklärt, daß „die verschiedensten dem Knochen normaler- oder pathologischerweise anliegenden Zellen wie Mark-, Bindegewebs-, Granulationsgewebs-, Tumorzellen — zu Osteoklasten werden können" — ich sage, der Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme ist aber bis jetzt noch nicht gebracht worden, obgleich gerade auf dem Gebiete der osteoplastischen Carcinose in den letzten 20 Jahren besonders viel gearbeitet wurde. Meist findet man die ganz allgemein gehaltene Angabe, daß der vordringende Krebs in dem Knochen, der eine Halisterese erfahren hat, die kalkfreie Grundsubstanz zerstört oder, soweit die betreffenden Autoren nicht auf der osteomalacischen Vorstufe der Destruktion des Knochens, wie sie v. Recklingkausen als erster beschrieben hat, fußen, daß der Krebs direkt dem Knochen anliege, woraus einfach auf eine direkte knochenresorbierende Kraft der Carcinomzelle geschlossen wird.

Ich kann einer solchen Folgerung in keiner Weise zustimmen, denn man kann, wie Ribbert mit vollem

1) Pommer, Über die Osteoklastentheorie, Virch. Arch. Bd. 92. S. 296 u. S. 449.

2) v. Muralt, Inaug.-Diss. Zürich 1901.

3) Kaufmann, Lehrb. d. spez. Anatom. 2. Aufl 1901.

Recht erklärt, dieses Verhalten des Carcinoms auch so deuten, daß entweder die Resorption an diesen Stellen noch im Gange ist, oder aber daß schon längst wieder ein Stillstand in der Resorption eingetreten ist, der Krebs also ganz friedlich neben dem Knorpel liegt und nach einer ganz anderen Richtung hin seine Wachstumsenergie entfaltet, nachdem er die vorher zwischen ihm und dem Knochen liegenden und die Resorption bewirkenden Osteoklasten durch seine Expansion zum Verschwinden gebracht hat.

Zu dieser Überzeugung hat mich vor allem der mikroskopische Befund an meinen Präparaten gebracht, und ich glaube nicht, daß es gewagt erscheinen dürfte, wenn ich das oben beschriebene Verhalten des Krebses dem Knorpel gegenüber als das allein typische mit allem Nachdruck hinstelle. Es geht ganz evident aus meiner Beschreibung und meinen Figuren hervor, daß dem Knorpel an und für sich nicht diese resorptive Wirkung zukommt, die es ihm ermöglichen könnte, den Knorpel aus eigener Kraft, allein durch seine Zellen zu zerstören. Wächst das Carcinom in einem Organ, dessen Zellen weniger festgefügt sind, als seine eigenen, wie z. B. in der Leber, so drückt er rücksichtslos die ihm entgegenstehenden Leberzellen beiseite und richtet sie durch seine Compression zugrunde, sie verfallen der Drucknekrose. Ganz anders aber hier, wo ihm der Knorpel gegenübersteht. Dieser ist eine so feste und widerstandsfähige Masse, daß es dem Krebse nicht möglich wird in seine Saftspalten einzudringen, diese zu sprengen und so den Knorpel etwa zu zerklüften, wodurch er außerhalb seiner Ernährungsmöglichkeiten gesetzt würde und der Nekrose verfallen müßte. Nein, vor dem Knorpel muß der Krebs haltmachen, und durch die ewig nachdrängenden Krebsmassen werden die peripherſten Carcinomzellen derart bedrängt, daß sie nun zu viel kleineren Zellen

komprimiert werden. Hier muß dem Krebs in dem Perichondrium eine Hülfe erwachsen, damit er sich weiter ausdehnen kann. Diese Perichondritis carcinomatosa, wie man sie wohl nennen kann, muß dem Krebs die Knorpelgrundsubstanz erweichen, damit er vordringen kann, damit er nachher leichtes Spiel mit den halb oder ganz nekrotischen Knorpeltrümmern hat.

Zweifellos spielen hier aber auch chemische Prozesse mit. Ist es doch auch anzunehmen, daß der Reiz, der das Bindegewebe und das Perichondrium in Wucherung versetzt, auch ein chemischer ist. So wird auch gewiß vom Krebs aus auf den Knorpel ein chemischer Reiz einwirken und mit dazu helfen, ihn leichter und schneller zu zerstören. Jedoch kann dieser Reiz unmöglich ein stark wirkender sein, denn wie äußerst lange widersteht doch der Knorpel dem Krebs, der gegen ihn andrängt. Wie v. Recklinghausen annimmt, übt der Krebs auch auf den Knochen eine chemische Einwirkung aus und zwar im Sinne der Entkalkung; d. h. es sind gewisse noch nicht näher zu definierende Stoffwechselprodukte des Krebses vorhanden, die eine Lösung der Kalksalze bewirken. Das sind gewiß ähnliche Vorgänge wie bei der Zerstörung des Knorpels durch den Krebs. Seine Stoffwechselprodukte diffundieren hier durch die Perichondriumzellen hindurch in die Lymphspalten des Knorpels hinein und üben hier ihre Wirkung auf ihn aus. Denn überall, wo ich Knorpel dicht an Krebs grenzen sah, war der Knorpel in seiner histologischen Struktur normal, wenn auch sein Verhalten der van Gieson-Färbung gegenüber ein differentes geworden war. Und gerade diese „bindegewebige" Veränderung des Knorpels, wenn ich es einmal so nennen darf, ist unbedingt dazu erforderlich, daß die perichondralen Wucherungszellen in den Knorpel einwandern können.

In den Fällen aber, wo ich den Krebs dem Knorpel

dicht anliegen sah, kann ich nur auf meine Deutung analoger Verhältnisse im osteoplastischen Carcinom hinweisen, die ich Wort für Wort auch auf das Verhalten des Krebses dem Knorpel gegenüber anwenden kann. Aber in vielen, sogar den meisten Fällen konnte ich ja stets noch innerhalb der Knorpelgrundsubstanz Bindegewebszellen liegen sehen, sodaß ich hier ohne weiteres noch eine im Gang befindliche Destruktion durch die perichondralen Zellen anzunehmen gezwungen bin. Aber dieser Zerstörungsprozeß ist nicht mehr so vollkräftig in Aktion, wie zu Beginn der perichondritischen Wucherung. Die Proliferationszellen sind müde geworden in ihrem Kampfe mit dem Knorpel, ihre Energie hat sich erschöpft, und nun liegen sie schon untätig in der Knorpelgrundsubstanz. Der Reiz vom Krebs aus ist nicht mehr intensiv genug, um sie, nachdem sie ihren Mutterboden verlassen haben, in einer steten Wucherung zu erhalten, oder dieser Reiz hat sie bei seiner dauernden Einwirkung geschwächt; vielleicht ist aber auch das Nährmaterial, das sie sich durch Umwandlung der hyalinen Grundsubstanz schaffen, nicht mehr geeignet, ihren Bedarf an Lebensenergie zu decken, oder sie haben durch Zerstören des Knorpels an jener Fähigkeit eingebüßt, die die Umbildung der Knorpelgrundsubstanz in jenem Sinne zu wirken vermocht hatte, und sind so ihres Nährmaterials verlustig gegangen — kurz und gut sie haben eben ihre Tätigkeit als Wegbereiter des Carcinoms eingestellt.

Dies muß aber notgedrungen auch auf den Krebs einen Einfluß ausüben und der ist nicht zu verkennen. Das Carcinom, das nicht einmal gegen das allerdings derbe Perichondrium seine zerstörende Wirkung ausüben, sondern nur es zur Wucherung hatte bringen können, es kann allein nichts gegen den noch festeren Knorpel ausrichten. Dieser leistet ihm einen

noch größeren Widerstand als das Perichondrium, ja, wie wir oben gesehen haben, hat das Carcinom mit einem besonders widerstandsfähigen Knorpelbestandteil, den elastischen Fasern noch weit später zu schaffen, ehe es ihn ganz auflöst und in sich aufnimmt. Denn diese elastischen Fasern sahen wir ja noch in den Krebszapfen hineinreichen und selbst in dem ganz alten Krebsnetzwerk waren mit der Weigertfärbung noch elastische Fasern des fibrillären Bindegewebes der Subcutis nachzuweisen. Der Krebs, der Mitwirkung der perichondralen Wucherung verlustig, ist somit dem Knorpel gegenüber ohnmächtig, er muß seine Arbeit einstellen und liegt nun in Ruhe dicht an dem Knorpel, d. h. seine Zellen mögen sich natürlich weiterteilen, er dadurch immer wachsen, seine Einwirkung auf den Knorpel aber hat aufgehört, und insofern ist er auf einem Ruhepunkt angelangt. Schließlich wird er es noch fertig bringen können, die Zone des Knorpels durch seine Expansion noch zu zerstören, die schon durch die wenigen Bindegewebszellen aufgelockert und verändert ist, dann aber hat seine zerstörende Tätigkeit dem Knorpel gegenüber ihr Ende erreicht, und nebeneinander liegen Krebs und normaler Knorpel.

Inwiefern diese Erklärung auch auf die Vorgänge bei dem osteoplastischen Carcinom, die dazu führten, daß man dem Krebs direkt osteoklastische Wirkung zuerkannte, paßt, leuchtet ohne nochmalige Erläuterung sofort ein. Eine direkt Knochen oder Knorpel resorbierende Kraft der Carzinomzelle gibt es nicht. Jedoch sind es homologe Bildungen, die sowohl Knorpel und Knochen bilden als auch wieder vernichten können: das Perichondrium und der Periost. Hier sind es Abkömmlinge des Periosts, die Osteoplasten und Osteoklasten, dort das Perichondrium einerseits als solches selbst und an-

dererseits seine proliferierenden Zellen, die man entsprechend wohl auch Chondroblasten und Chondroklasten nennen könnte. Und ich halte mich für berechtigt diesen Zerstörungsprozeß an den beiden verschiedenen Geweben unter diesem gemeinsamen Gesichtspunkt betrachten zu dürfen. Axhausen hat im Jahre 1909 eine Arbeit „Über die Ursachen und den Ablauf des Knochenumbaus im osteoplastischen Carcinom" geschrieben und am Schluß folgendes als Quintessenz seiner histologischen Studien bezeichnet: „Der Knochenumbau erfolgt weder durch Halisterese noch durch direkte zerstörende Einwirkung der Carcinomzellen, noch innerhalb der Nekrose des toten Knochengewebes durch lebendes, noch auch endlich durch lamelläre Abspaltung, sondern ausschließlich durch lakunäre Resorption, und die Osteoklasten werden von dem bindegewebigen Anteil des Carcinoms geliefert". Ob es nun allerdings das Stroma des Krebses ist, das diesen Abbau des Knochens vollbringt, oder ob es nicht etwa das in Wucherung versetzte Periost analog dem Perichondrium ist, das nachher successive zum Stroma des Krebses wird, kann ich nicht entscheiden, da ich selbst nicht osteoplastisches Carcinom zu untersuchen Gelegenheit hatte. Es wäre aber interessant, wenn weitere Untersuchungen in dieser Richtung eine noch größere Übereinstimmung mit den Vorgängen am Knorpel ergeben könnten. Daß das vor dem Krebs her wuchernde Gewebe diesem später zum Stroma wird, hatte schon Waldeyer erkannt, der in seiner Arbeit „Über den Krebs" sagt: „Wohin immer die Krebskörper vordringen, findet stets eine lebhafte Neubildung kleiner Granulationszellen statt, aus denen schließlich ein junges Bindegewebe hervorgeht, welches dem nachrückenden Krebskörper eine Lagerstätte bietet und ihm die Gefäße zuträgt."

Daß eine solche Stromabildung selbst in einem sehr weit vorgeschrittenen Stadium des Krebswachstums innerhalb des Knorpels zu beobachten war, lehrte mich das zuletzt von mir beschriebene Präparat. Und dieses fasse ich auf als ein Stadium, in dem Krebs und Bindegewebe noch in voller Kraft stehen und intensiv auf den Knorpel eindringen. Hier hatte das wuchernde Bindegewebe dem Carcinom den Weg bereitet, ihm das Stroma geliefert und zugleich mit seinen am weitesten vorgeschobenen Vorkämpfern beständig an dem Knorpel Mauerbrecherarbeit geleistet. Man hatte ganz den Eindruck, daß hier mit Macht an dem Zerstörungswerk gearbeitet werde, und keineswegs weder in dem Krebs noch in den Bindegewebszellen ein Bedürfnis nach Ruhe und Erholung vorhanden sei.

Zum Schluß möchte ich noch mit ein paar Worten auf einige Befunde der Autoren eingehen, die sich etwas näher mit den Beziehungen zwischen Knorpel und Krebs befaßt hatten. Waldeyer redet von einer lakunären Resorption des Knorpels durch den Krebs. Ich glaube, daß er dieselben Stellen im Auge hatte, die ich oben beschrieb, und welche ich gewissermaßen als Ruhestadien im destruktiven Wachstum des Krebses gedeutet hatte, und daß ihm jene Anfangsstadien entgangen sein müssen, welche für Beteiligung des Perichondriums an der Knorpelzerstörung sprechen.

Was Tillmann eine geringe Infiltration des Perichondriums nennt, ist gewiß die von mir als Wucherung und Zellvermehrung beschriebene Veränderung im Perichondrium, die bei schwacher Vergrößerung und bei flüchtiger Durchsicht als Infiltration angesehen werden könnte.

Wie Erich und Pässler habe auch ich eine Auffaserung des Perichondriums parallel dem Faserverlauf

beobachten können und an entsprechender Stelle beschrieben. Aber nie fand ich, wie Erich, eine Wucherung der Knorpelzellen als Reaktion auf das Vordringen des Krebses. Erich schließt aus dem Vorhandensein von mehreren Zellen innerhalb einer Knorpelkapsel auf eine Wucherung. Das ist meiner Ansicht nach nicht statthaft, denn auch in dem normalen Knorpel finden wir das gleiche Verhalten. Eine Wucherung des Knorpels kann nur von dem Perichondrium ausgehen. Um so mehr glaube ich, daß Erich hier nicht richtig beobachtet und geschlossen hat, weil er selbst gleich darauf sagt, daß der Knorpel in seiner Form erhalten blieb.

Mit Pässler's Beobachtung, daß die Knorpelzellen intakt bleiben, fast bis sie von dem Krebs verschlungen werden, kann ich gleichfalls nicht übereinstimmen. Wohl kann man dicht am Krebs isolierte Knorpelzellen liegen sehen, diese tragen aber unverkennbar den Stempel der Degeneration an sich und sind keine normalen Knorpelzellen mehr.

Nager fand außer der lakunären Arrosion noch Kernschwund und fibriläre Auffaserung. Auf die Umdeutung der lakunären Arrosion habe ich oben schon mehrfach hingewiesen. Von einem Kernschwund aber konnte ich mich nirgends überzeugen, es sei denn, daß durch in die Knorpelkapsel eingewanderte Bindegewebszellen ein Zerfall der Knorpelzelle einträte, durch die Krebszellen habe ich sie nie verursacht gesehen. Von einer fibrillären Auffaserung hätte ich bei der Beschreibung des zweiten Stadiums im ersten Präparat auch reden können. Ich tat es aber lieber nicht, da mir jene Knorpelsparren zu wenig deutlich die fibrilläre Zeichnung erkennen ließen.

So wäre ich an das Ende meiner Betrachtungen über das destruktive Wachstum des Krebses im Knorpel gekommen und gebe noch einmal kurz einen

systematischen Überblick über meine gewonnenen Resultate. Die Zerstörung des Knorpels durch den Krebs geht in drei aufeinander folgenden und z. T. in einander übergreifenden und gleichzeitig vorhandenen Etappen vor sich:

1. Veränderung der Knorpelgrundsubstanz durch chemisch wirkende Stoffwechselprodukte der Carzinomzellen, so daß sie sich mit van Gieson rot färbt.
2. Einwucherung der perichondralen Zellen in die Knorpelgrundsubstanz und z. T. in die Knorpelkapseln, wodurch der Knorpel gesprengt und erweicht wird.
3. Resorption der halb oder ganz nekrotischen Knorpeltrümmer durch den nachfolgenden Krebs.

Nachtrag.

Als ich mit der Niederschrift dieser Arbeit dem Ende nahe war, kam mir ein kurzer Bericht Oestreichs[1]) über einen neuen Versuch der Behandlung des Krebses zu Gesicht, auf den ich in meiner Arbeit selbst nicht mehr bezugnehmen konnte. Es sei mir daher gestattet an dieser Stelle mit ein paar Worten auf diesen Artikel einzugehen.

Oestreich verwendet neuerdings zur Bekämpfung des Krebses chondroitinschwefelsaures Natron; und zwar aus folgender Überlegung heraus: bei seinen Sektionen hat er fast stets bei Carcinomkranken gefunden, daß namentlich die Arterienwände und das Knorpelgewebe von dem Krebs verschont werden,

1) Oestreich, Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 37.

während sonst beinahe überall metastatischer Krebs auftreten könne. Er glaubt, die Festigkeit, die Härte könne nicht die Ursache dieser Erscheinung sein, da bekanntlich der sehr harte Knochen gerade ungemein häufig an metastatischem Krebs erkranke. Auch die Art bezw. der Mangel der Gefäßversorgung gebe keine genügende Erklärung, denn innerhalb krebsiger Lymphdrüsenpakete sei die Arterienwand im Gegensatz zu der Venenwand oft genug frei von Carcinom anzutreffen, desgl. würden bei dem die Brustwand durchsetzenden Mammakrebs die Rippenknorpel geradezu von der Geschwulst vermieden. Da sich dieses trotz genügend vorhandener Gelegenheit zur Invasion so verhalte, so schließt Oestreich, müsse „die Ursache für diese Immunität in der Chemie der verschonten Gewebe begründet sein". Und er glaubt in dem chondroitinschwefelsauren Natron die Substanz gefunden zu haben, die das Wachstum des Krebses hindern oder gar aufheben oder die Krebszellen abtöten könne.

Ist diese Schlußfolgerung richtig? Wenn die Voraussetzung erfullt wäre, zweifellos. Ich glaube aber, daß diese nicht erfullt ist. Denn wie ich oben dargelegt habe, leistet allerdings der Knorpel dem wachsenden Krebs einen langen Widerstand. Aber dieser Widerstand wird gebrochen und der Krebs braucht auch vor diesem Gewebe nicht halt zu machen. An eine chemische Beeinflussung des Krebses durch den Knorpel ist hier garnicht zu denken. Denn schon lange vorher, ehe überhaupt die Carcinomzellen, resp. ihre Stoffwechselprodukte das Perichondrium in Wucherung versetzten, sehen wir schon eine Veränderung im Knorpel auftreten, die bindegewebige Umwandlung, wie es uns die van Giesonfärbung beweist. Diese Beeinflussung des Knorpels ist aber einzig und allein

auf Rechnung des Krebses zu setzen und mit diesem in ursächlichen Zusammenhang zu bringen.

Auf welche Weise die tatsächlich beobachtete Reaktion des Krebses auf die Einverleibung des chondrostinsschwefelsauren Natrons, die in Schmerzen an den krebsig erkrankten Teilen ein bis zwei Stunden nach der Injektion und in der Rötung des Randes einer kutanen Metastase bestand, zu erklären sind, kann ich nicht sagen. Die pathologisch-histologische Voraussetzung für diese therapeutischen Versuche ist auf jeden Fall nicht vorhanden, und es bleibt abzuwarten, ob tatsächliche Heilerfolge mit dem chondroistinschwefelsauren Natron erzielt werden.

Erklärung der Figuren.

Alle Figuren sind mit dem Zeichenprisma gezeichnet.

Fig. I. Leitz, Okular 1
Objektiv 3
Tubuslänge 170 mm

Kn Knorpel. *Ca* Carcinom. *P* in Wucherung begriffenes Perichondrium. *L* Lymphocyten. *G* Zone der proliferierenden perichondralen Zellen.

Das Perichondrium ist durch den vordringenden Carzinomzapfen in den zerstörten Knorpel hinein verlagert und durch die Wucherung seiner Zellen aufgefasert. Die Ablösung des Perichondriums von dem Knorpel durch die Zone schwach gefärbter Proliferationszellen ist deutlich zu sehen. Desgl. die drei Vorläufer des Krebses. Die Bindegewebszellen liegen schon weit im Knorpel, der zerklüftet ist und allmählich in die helle Zellzone übergeht.

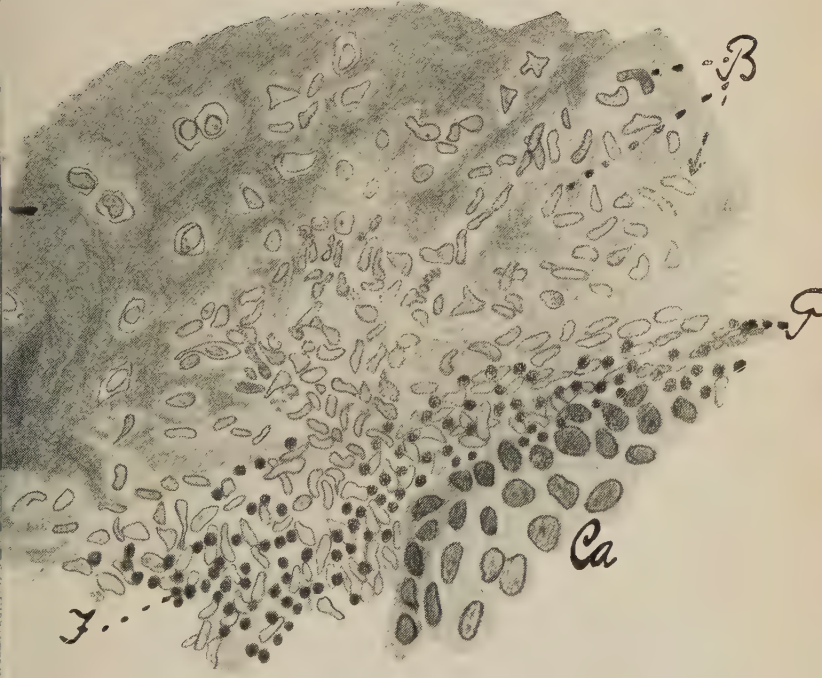
Fig. II. Leitz, Okular 1
Objektiv 7
Tubuslänge 170 mm

Kn Knorpel. *Ca* Carcinom. *P* in Wucherung befindliches Perichondrium. *J* kleinzellige Infiltration. *B* in den Knorpel eingewanderte resp. einwandernde Bindegewebszellen.

Man sieht das diffuse Vordringen der Bindegewebszellen und ihre regellose Anordnung in dem Knorpel und ihre vielgestaltigen Formen; ferner den hellen Hof von dem sie innerhalb des Knorpels umgeben sind.

Fig. I.

Fig. II.



Literatur-Übersicht.

1. Apolant: „Über die Resorption u. Apposition von Knochengewebe bei der Entwicklung bösartiger Tumoren". Virch. Arch. Bd. 131.
2. Arndt, Rud.: „Ein Cancroid der Pia mater". Virch. Arch. Bd. 51.
3. Askanazy: „Beiträge zur Knochenpath." Festschrift für M. Jaffé.
4. Assmann: „Z. Verständnis d. Knochenneubild. b. osteopl. Karzinom." Virch. Arch. Bd. 188.
5. Axhausen: „Histolog. Studien üb. d. Urs. u. d. Ablauf d. Knochenumbaus i. osteopl. Carc." Virch. Arch. Bd. 195.
6. Bamberger u. Paltauf: „Ein Fall von osteopl. Prostatakarzin." Wiener klin. Wochenschr. 1899.
7. Berl. klin. Wochenschr. 1891 Nr. 50.
8. Classen: „Über ein Cancroid d. Cornea u. Sklera". Virch. Arch. Bd. 50. 1870.
9. Courvoisier: „Prostatakarzinome". Inaug.-Dissert. Basel 1901.
10. Erbslöh: 5 Fälle von osteopl. Carcin. Virch. Arch. Bd. 163.
11. Erich, Wilh.: „Über d. prim. Bronch.- u. Lungencarcin." Inaug.-Dissert. Marburg 91.
12. Fischer-Defoy: „4 Fälle von osteapl. Prostatakarzin." Zeitschr. f. Krebsforschg. III.
13. Goetsch: „Über d. Einfluß von Carcinommetastas. auf d. Knochengewebe". Ziegler, Beiträge Bd. 39. 1906.
14. Gussenbauer: Arch. für klin. Chirurgie v. Langenbeck. Bd. 14. Heft III.
15. Herrmann: „Secund. Cancroidinfiltr. d. Nerv. mental. etc." Virch. Arch. Bd. 24.
16. Kaufmann: „Lehrbuch der spez. Pathologie" II. 1901.
17. Kaufmann in Socin Burkhardt: „Krankheiten der Prostata". D. Chirurgie Liefg. 53.
18. Klebs: „Allgem. Pathol." Jena 1889.
19. Köster: Virch. Arch. Bd. 40.
20. Kretschmer, Walth.: „Über d. prim. Bronch.- u. Lung.-Karz." Inaug.-Dissert. Leipzig 1904.
21. Lévy: „D'un cas de cancer bronchopulmonaire". Arch. gén. de méd. 1895 Septembre.

22. v. Muralt: „Über versch. Formen d. Knochenresorpt. durch Metast. maligner Tumoren". Inaug.-Dissert. Zurich 1901.
23. Nager, F. R.: „Über d. prim. Tracheal-Karz." Arch. für Laryng. u. Rhinol. Bd. 20. 1908.
24. Oestreich: „Ein neuer Versuch d. Behandlung d. Krebses". Berlin. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 37.
25. Orth: „Rückblicke". Virch. Arch. 1910.
26. Paessler, Hans: „Über d. prim. Carcin. d. Lunge". Virch. Arch. Bd. 145. 1896.
27. Pagenstecher: „Beitrag z. Geschwulstlehre". Virch. Arch. Bd. 45.
28. Pommer: „Über d. Osteoklastentheorie". Virch. Arch. Bd. 92.
29. v. Recklinghausen: Arch. f. Ophthalm. Bd. 10 Abteil. II. 1864.
30. Derselbe: „Die fibröse u. deformative Ostitis etc." Festschr. der Assistent. für Virch.'s 70. Geburtstag. 1891.
31. Ribbert: Geschwulstlehre.
32. Rosenthal, F.: „Über 1 Fall v. prim. Lungenkarz." Inaug. Dissert. München 99.
33. Schmidt: Jahrbücher d. in- u. ausländ. ges. Medicin. 1854.
34. Tillmann: „3 Fälle von prim. Lungenkarz." Inaug.-Dissert. Halle 1889.
35. Virchow: Virch. Arch. Bd. I.
36. — Virch. Arch. Bd. II.
37. Vogel: Pathol. Anatomie. Bd. I. 1845.
38. Volkmann: Virch. Arch. Bd. 50.
39. — Sammlung klin. Vorträge Nr. 33.
40. Waldeyer: „Die Entwicklung d. Karzinome". Virch. Arch. Bd. 55. 1872.
41. Weber, Otto: Virch. Arch. Bd. 29.
42. — Dasselbe. Bd. 35.
43. — Dasselbe. Bd. 39.
44. Wiener Zeitschrift XXII. 1865.
45. Wolff. „Die Lehre von d. Krebskrankheit". 1907.
46. Wolff, Rich.: „Zur Kenntnis d. metastat. Erscheinungen d. Prostatakarz." D. Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 52.
47. — „Über d. bösart. Geschwülste d. Prostata". ibid. Bd. 53.
48. Zade: „Ein Fall v. prim. Magenkarz. mit zahlreich. Skelettmetast." Zieglers Beiträge. Bd. 37. 1905.
49. Ziegler: „Über Prolifer., Metaplasie und Resorption des Knochengewebes". Virch. Arch. Bd. 73.

Lebenslauf.

Ich, Ernst Eibach, wurde am 20. Januar 1884 zu Nenderoth im Dillkreis des Reg.-Bez. Wiesbaden als Sohn des damaligen Pfarrers Rudolf Eibach geboren. Meine erste Schulbildung genoß ich teils bei meinem Vater, teils in der dortigen Volksschule. Ostern 1894 trat ich als Alumnus der Latina in die Francke'schen Stiftungen zu Halle a./S. ein. Schon im Sommer 1895 verließ ich diese Anstalt wieder, da mein Vater nach Dotzheim bei Wiesbaden versetzt wurde. Bis zum Abiturientenexamen, das ich im Frühjahr 1904 absolvierte, besuchte ich das humanistische Gymnasium zu Wiesbaden.

In Bremen trat ich darauf in die Apothekerlehre ein. Nach zweijähriger Lehrzeit bestand ich vor der dortigen Prüfungskommission am 27. März 1906 die pharmazeutische Vorprüfung und widmete mich von nun an in Marburg i. Hessen dem Studium der Medizin. Im Sommer 1908 legte ich daselbst die ärztliche Vorprüfung ab. In den beiden folgenden Semestern studierte ich in Kiel und beendete mein medizinisches Studium in Bonn a./Rh., wo ich von Herbst 1909 bis Frühjahr 1911 immatrikuliert war und die ärztliche Prüfung ablegte.

Zu ganz besonderem Danke bin ich verpflichtet Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Gasser-Marburg, in dessen anatomischem Institut ich im S.-S. 1908 eine Hülfsassistentenstelle bekleiden durfte und die mikroskopische Technik erlernte und Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Ribbert-Bonn, der die Güte hatte, mir das obige Thema zur Bearbeitung zu überlassen.

SPEZIALDRUCKEREI FÜR
:: DISSERTATIONEN ::
HEINRICH LUDWIG, BONN
Franziskanerstr. 1 :: Fernruf 1492
GEGENÜBER DER UNIVERSITÄT